Aus dem Loryspital, Bern
Chefarzt: PD. Dr. P. Dumont

Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Isenschmid

Contribution à la connaissance de la

Neurofibromatose

Maladie de Recklinghausen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

David Stucki
von Diemtigen (Kt. Bern)

Bern - Buchdruckerei Steiger - 1943

Aus dem Loryspital, Bern
Chefarzt: PD. Dr. P. Dumont

Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Isenschmid

Contribution à la connaissance de la

Neurofibromatose

Maladie de Recklinghausen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

David Stucki
von Diemtigen (Kt. Bern)

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Isenschmid von der Medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. A. v. Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A mes parents.

Le caractère polymorphe de la Neurofibromatose, ou Maladie de Recklinghausen, offre des perspectives fort intéressantes aux chercheurs. Preuve en soit la riche littérature qu'elle a inspirée depuis quelque 150 ans. L'abondance et la diversité de ses symptômes, ses particularités histologiques, les mystères de son étiologie et de sa pathogénie qui inspirent à l'heure actuelle encore les théories les plus diverses et les plus remarquables, ses attaches avec d'autres affections tout aussi troublantes en font une entité nosologique qui a de quoi séduire, non seulement les dermatologues, mais aussi les pathologistes, les neurologues, les biologistes et même les chirurgiens.

Mon but dans ce travail est d'apporter une modeste contribution à la connaissance de cette maladie, avant tout au point de vue clinique avec l'aide de cas intéressants de Neurofibromatose généralisée et particulièrement de la littérature publiée sur la question durant ces 10 dernières années.

HISTORIQUE.

L'image clinique de cette maladie est déjà décrite en 1793 par *Ludwig* et *Tilesius*, chez un homme de 25 ans atteint de nombreuses tumeurs et taches réparties sur tout le corps. Au cours des 100 années suivantes, on la retrouve sous différentes formes et sous différentes noms, morcelée en autant de maladies distinctes qu'elle comprend de symptômes. Dans sa dissertation, en 1800 déjà, *Alexander* étudie l'histologie des tumeurs des nerfs périphériques. En 1803, avec *Odier* apparaît le mot «névrome». *Volkmannn* en 1857, et ceci est remarquable, admet la possibilité que les néoformations prennent leur origine dans les noyaux de la gaîne de Schwann. *Virchow* vers 1860, dans une étude histologique, décrit pour la première fois sous le nom de «névromes», les tumeurs appelées aujourd'hui «neurinomes». Il élabore alors sa fameuse classification des tumeurs des nerfs en «névromes faux» et «névromes vrais». Il divise ceux-ci en: 1. Fibrillaires ou fasciculaires,

à myéline ou sans myéline; 2. Cellulaires. D'après leur siège, il parle de névromes centraux, périphériques ou terminaux. Il différencie très nettement les «névromes vrais» des fibromes. En 1868 dans un travail remarquable sur les «névromes multiples», *Heller* est persuadé que ces tumeurs prennent naissance dans la gaîne de Schwann. A cette même hypothèse se rallie *Genersisch* (1870) qui dit: «Die sogenannte Schwann'sche Scheide erscheint bald mehr, bald weniger stark verdickt, gestreift und zerfasert sich. Zu gleicher Zeit sind die spindelförmigen Kerne derselben vermehrt und grösser»; et plus loin: « . . . und die Krankheit in einer fehlerhaften Anlage der Schwann'schen Scheide und des übrigen Nervenbindegewebes bedingt sei . . .». Citons encore *Bruns* (1870) qui étudie les «Rankenneurome» et *Czerny* en 1874 qui parle d'«éléphantiasis arabum congenita mit plexiformen Neuromen». En 1882, enfin, dans son travail classique «Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen», à l'aide de remarquables recherches anatomiques et histologiques et d'une riche casuistique, *von Recklinghausen* fixe les particularités de l'affection et en fait une unité nosologique bien définie qu'il appelle «Neurofibromatose», et lui donne son nom. Dès lors, les travaux se multiplient, les cas les plus divers sont publiés, la maladie est étudiée sous toutes ses faces, sans pourtant que l'on ait abouti, même à l'heure actuelle, à des explications entièrement satisfaisantes sur son étiologie et sa pathogénie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

L'anatomie pathologique et l'histologie des tumeurs trouvées dans cette affection ont fait et font encore l'objet de nombreux travaux. *Korbsch* pense que « . . . die Geschichte des Neurinomsbegriffes ist eine Geschichte der Irrungen, ein bemerkenswertes Beispiel für die irreführende Macht der Vorstellung über die Beobachtung.» *Von Recklinghausen* rassemble les formations tumorales anciennement appelées «Fibromata mollusca», «Pachydermocèle», «Eléphantiasis congenita», «Neuromes multiples des troncs nerveux», en une seule maladie dont la base est fournie par la prolifération du tissu conjonctif des enveloppes des nerfs, péri, épi et endonèvre, des enveloppes conjonctives des vaisseaux, des glandes et canaux sudoripares. Ces tumeurs sont donc d'origine mésodermale. Cet auteur s'appuie sur le fait que les nerfs inclus dans les

tumeurs ne présentent pas de signes de dégénérescence, du moins au début. Cette opinion a prévalu pendant de nombreuses années et notamment *Adrian* en 1903 y souscrit entièrement (de même: *von Hippel, Henneberg* et *Koch).* Cependant en 1898 déjà, *Knauss* revient à l'ancienne idée de *Virchow* et de ses «névromes vrais» et pense que les neurofibromes sont plutôt neurogènes que conjonctifs. En 1910, *Verocay,* dans un travail devenu classique, étudie deux malades atteints de tumeurs du système nerveux périphérique et central, des méninges et du système sympathique. Il trouve dans les tumeurs: des filets nerveux, des cellules gaglionnaires, du tissu conjonctif et un tissu spécial (ne se colorant pas en rouge par le van Gieson) fait de couches alternativement et rythmiquement riches ou pauvres en cellules à noyaux ovales. Il arrive à la conclusion qu'il s'agit de cellules de la gaîne de Schwann ou de cellules neurogènes totipotentes pouvant donner naissance indifféremment aux cellules ganglionnaires, à la névroglie, aux filets nerveux ou aux cellules de Schwann. Il désigne du nom de «Neurinomes» ces formations tumorales. Suivant la participation du tissu conjonctif, on les appelle également «neurinofibromes» ou «fibroneurinomes». D'après *Verocay* donc, il s'agit de tumeurs uniquement ectodermiques auxquelles peuvent s'ajouter secondairement des éléments mésodermiques. Cette opinion est dès lors devenue classique. Citons particulièrement les travaux de *Bielchowsky, Nowicky* et *Orzechowsky, Antoni* et sa classification bien connue des neurinomes en type A (fibrillaire) et type B (réticulaire). *Korbsch* établit que la substance neurinomateuse de base est un spongium plasmatique continu, plus ou moins compact, tantôt régulier, tantôt à mailles plus ou moins grosses, dans lequel sont logés les noyaux qui réalisent alors, suivant la forme de ce spongium, les types A et B d'Antoni, qui ne sont ainsi que des formes extérieures différentes d'un même tissu. *Kienboeck* et *Rösler:* «Es ist ein typischer Bau der Geschwülste zu erkennen; man findet vor allem ein zelliges Gewebe, die Zellen sind darin ungemein zahlreich, spindelig, enthalten langgestreckte Kerne, die Zellen sind oft pallisadenförmig aneinander gereiht, bilden auch gerne Wirbel. Neben diesen Fibrillen wird auch retikuläres Gewebe gefunden, mehr sternförmige Zellen in synzytiale Verbande, reines Bindegewebe kommt auch vor, ebenso echte Glia auch Ganglienzellen»; et plus loin: «... das Wesentliche ist demnach eine Wucherung der Schwann'schen Zellen; sie erinnert manchmal an Sarkom; die Bindegewebewucherung ist als

sekundäre Erscheinung aufzufassen. Die Schwann'sche Scheide ist ektodermalen Ursprunges, das Bindegewebe aber mesodermal. Mikroskopisch färben sich die Fibrillen nach van Gieson gelblich (kollagene Fibrillen werden dagegen bekanntlich rot).» La coloration du tissu neurinomateux en jaune, que *Verocay* considérait également comme un preuve de sa non-appartenance au tissu conjonctif, est cependant sujette à caution. Malgré une technique irréprochable, les résultats sont quelquefois mauvais, surtout parce qu'il est avéré que le tissu conjonctif jeune ne donne pas toujours une réaction typique de van Gieson. *Schnitzer* par exemple décrit une tumeur, colorée en partie en rouge, mais aussi en partie en jaune-rouge et en jaune. Comme le prouvent d'autres colorations et l'examen microscopique, cette tumeur est uniquement conjonctive, formée de tissus jeunes. Durant ces 10 dernières années la question a été reprise, car il existe encore toujours des partisans de l'origine mésodermique des neurinomes (péri et endonèvre). *Foot, Nathan, Schandler* démontrent en 1936 à l'aide de colorations spéciales (bleu de trichromaniline et «Lichtgrün-Methode») et d'imprégnation argentique que la gaîne de myéline et la gaîne de Schwann sont d'origine ectodermique; avec le bleu de trichromaniline la gaîne de Schwann se colore comme la névroglie. *Hahsimoto* à l'aide d'un nouveau procédé de coloration montre que des tumeurs sont à la fois ectodermiques et mésodermiques. *Choja* est du même avis; avec la méthode de coloration de Ramon Y Cajal, il affirme que les tumeurs viennent du péri ou de l'endonèvre, de la gaîne de Schwann, et du tissu conjonctif des glandes sébacées et sudoripares.

Van Gehuchten, à propos d'un cas de tumeurs multiples des nerfs craniens et des racines spinales, se pose la question de savoir si ces tumeurs sont d'origine ecto ou mésodermique. En effet, une partie d'entre elles a la configuration des neurinomes, une autre celle des méningiomes, une troisième enfin est un mélange des deux. Mais les méninges sont-elles d'origine mésodermique? Ou bien faut-il admettre l'hypothèse d'*Oberling,* à savoir que la partie interne de la dure-mère est d'origine ectodermique? En se basant sur son cas, l'auteur admet qu'il y a parenté entre les neurinomes et les méningiomes, sans oser conclure quant à l'origine des tumeurs. *Terre* admet qu'à l'examen rapide d'un neurinome, celui-ci puisse en imposer quelquefois pour un fibrome. Un examen plus précis cependant révèle de grosses différences (cellules claires, à noyaux ovales ou ronds, protoplasme fibrillaire, etc.). La prolifera-

tion de la gaîne de Schwann, d'origine ectodermique et nerveuse, expliquerait d'après l'auteur, la parenté entre «la Neurofibromatose périphérique» et la «Neurogliomatose centrale». Il conclut, que les neurofibromes sont dus à la prolifération primaire de la gaîne de Schwann qui provoque secondairement une réaction mésodermique, laquelle peut quelquefois donner à tort l'aspect d'une tumeur purement mésenchymateuse (de même *Lewis, Dean). Takino* est enclin à penser que les tumeurs des nerfs partent plutôt de l'endonèvre ou du périnèvre. Il admet cependant que la gaîne de Schwann puisse aussi quelquefois en être le point de départ. Enfin en 1941, *Ratsenhofer* décrit un cas intéressant de tumeurs multiples qui sont de purs neurinomes. Malgré l'absence de certaines caractéristiques telles que taches, fibromes moux de la peau ou malformations quelconques, il classe le cas sans hésiter dans le cadre de la maladie de Recklinghausen. Et cependant: «Wie der Name Neurofibromatose besagt, ist weiterhin für die Tumoren der Recklinghausenschen Krankheit vor allem die starke Bindegewebswucherung charakteristisch, die in dem vorliegenden Fall, sogut wie gar keine Rolle spielt . . . Knoten mit nennenswertem Gehalt an kollagenen Fibrillen oder etwa solche, die ausschliesslich aus Bindegewebe bestanden (Fibrome), konnten nirgends festgestellt werden. Bei den verschiedenen Fällen von Morbus Recklinghausen ist das Verhältnis zwischen neurinomatösen und fibrösen Geweben starken Schwankungen unterworfen.» En résumé, bien que la question ne soit pas absolument résolue, nous admettons quand même avec la plupart des auteurs que dans la maladie de Recklinghausen les tumeurs des nerfs partent de la gaîne de Schwann et que secondairement il y a participation du tissu conjonctif, quelquefois même à tel point que celui-ci peut en imposer pour une tumeur mésodermique.

J'aimerais ajouter qu'au point de vue anatomo-pathologique, la participation du système nerveux à la Neurofibromatose ne se manifeste pas seulement par des tumeurs des nerfs périphériques ou craniens, du sympathique ou du système nerveux central. D'après *Gagel* nous trouvons aussi: 1° des méningiomes, souvent très nombreux; 2° de grosses cellules à noyaux ronds, pauvres en chromatine (ressemblant à celles de la pseudosclérose de Alzheimer), réunis en territoires de forme ronde ou allongée, répartis surtout dans le cerveau, mais aussi dans les pédoncules et la moëlle. Ces cellules contiennent souvent du pigment et seraient éventuellement de la lignée des astrocytes; 3° des troubles vascu-

laires: épaississement fibreux de la paroi des vaisseaux avec thromboses et production locale en nodules de tissu conjonctif; 4° des plages grises dans la moëlle blanche et des atteintes du cervelet; 5° quelquefois des gliomes. Ces lésions centrales peuvent expliquer les nombreux et divers symptômes nerveux, en l'absence de tumeurs bien constituées. *Förster* et *Gagel* publient un cas intéressant de «Schwannose centrale diffuse» dont les manifestations cliniques très variées (céphalées périodiques, vomissement, diminution de l'acuité visuelle, voix monotone, mouvements des bras pénibles et lents, légère surdité, masque de diplomate, démarche lente, rigidité des bras, hyperréflexie, Babinksi +, etc.) sont dus à une infiltration du système nerveux central et particulièrement des grands noyeux centraux par des cellules que les auteurs considèrent comme des cellules de Schwann ou comme leurs prédécesseurs directs. Ces cellules proviendraient de l'épithélium ventriculaire primaire, puis auraient émigré vers la périphérie et, pour une cause inconnue, proliféré. Dans un cas de *Gamper,* l'autopsie du système nerveux central révèle: deux tumeurs subépendymaires du type neurinome avec cellules ganglionnaires, prolifération de névroglie autour de l'olive cérébelleuse gauche, infiltration gliomateuse des territoires des noyaux du vague, proliférations blastomateuses dans le cerveau moyen, amas pigmentaires dans la zone réticulaire de la substance noire et le globus pallidus; processus sclérosants avec prolifération cellulaire dans certains territoires limités du cerveau et du cervelet; formations bien limitées dans le cervelet, type sclérose tubéreuse; hyperplasie diffuse de névroglie; en outre, quelques lésions d'origine mésodermique telles que: épaississements hyperplasiques des méninges molles, angiomes, dégénérescence des parois des vaisseaux. Il s'agit donc d'un mélange de processus blastomateux et dysontogéniques. Ces lésions sont disséminées dans tout le cerveau, avec participation nette des éléments nerveux. Ceci parle pour un développement encore plus précoce de l'affection que n'avait pensé *Bielchowsky* qui plaçait le début des troubles de développement du système nerveux vers le cinquième ou le sixième mois fœtal. Ajoutons cependant que les différentes malformations peuvent se produire à différents moments. L'auteur considère que la prolifération diffuse de glie est particulièrement intéressante. Il cite à ce propos *Jacob* qui en 1904 déjà mettait dans un même groupe: la maladie de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse, la prolifération gliale diffuse et l'épilepsie.

Comme *Bielchowsky, Gamper* pense qu'il s'agit d'une dysontoblastomatose, maladie du système nerveux central à base dégénérative.

OBSERVATION PERSONNELLE.

Anamnèse familiale: La mère est morte d'une pleurésie sèche à l'âge de 62 ans. Le père est actuellement âgé de 85 ans. Il souffre de rhumatisme déformant. Six sœurs sont en bonne santé; deux frères sont également en bonne santé, le troisième est atteint d'une affection pulmonaire imprécise mais non tuberculeuse. Six frères et sœurs seraient morts en bas-âge d'affections inconnues. Il ne paraît pas y avoir de tuberculose dans la famille (cependant mère et frère?). Le père présente quelques taches couleur «café-au-lait» dans le dos, ainsi qu'une tumeur pédiculée dans la région scapulaire gauche. Aux dires de la sœur de la patiente, les autres frères et sœurs ne présenteraient ni taches, ni tumeurs, ni malformations quelconques. Mais je n'ai pu contrôler cela.

Anamnèse personnelle: Il s'agit de Mademoiselle B. W., née en 1894, servante, célibataire. La naissance est normale, mais tôt après celle-ci la mère est frappée par la couleur gris-sale de la peau de l'enfant sur laquelle se trouvent également plusieurs taches brunes. L'œil gauche depuis la naissance aussi est fortement luxé en dedans, bien que le globe oculaire soit mobile. Elle montre tout de suite des signes de retard. Elle marche vers 2 ans seulement, commence à parler à 3. Les premières dents apparaissent également trop tard. Elle ne se souvient pas de ses maladies d'enfance. A vrai dire, elle n'aurait jamais été gravement malade. Mais elle se développe lentement; elle est la plus petite de ses frères et sœurs, et de ses camarades; elle est chétive, maigre, de constitution faible. Elle a suivi les classes primaires; elle n'est pas bonne élève; elle arrive cependant régulièrement au bout de sa scolarité. Elle est inhabile, maladroite. Les travaux de couture, notamment les travaux fins, ne lui réussissent pas. Par contre, elle cuisine convenablement, sans plus. Pleine de bonne volonté, elle est peu débrouillarde et manque d'initiative. Elle fait sa puberté vers 18 ans. A cet âge son œil gauche luxé est montré à des médecins, mais aucune intervention n'a eu lieu. A l'âge de 18 ans, elle occupe un poste de servante dans une pension qu'elle doit d'ailleurs bientôt quitter à la suite de grande fatigue. A vingt ans, deuxième poste semblable qu'elle quitte après quatre mois pour la même raison.

Dès lors elle reste chez ses parents où elle rend de menus services surtout comme cuisinière. A 21 ans, appendicite soignée conservativement durant 3 mois. A 18 ans, dès le début des menstrues, elle grossit considérablement au point qu'elle paraît plus large que longue. Cet état dure jusqu'à 25 ans, après quoi elle maigrit progressivement. Elle souffre de quelques catarrhes sans gravité l'hiver, ainsi que d'anémie depuis sa jeunesse déjà. A 31 ans elle a subitement une paralysie du bras et de la jambe droites qui se remet ensuite lentement. Le médecin consulté à cette époque aurait parlé d'attaque d'apoplexie. Au cours des années suivantes, très insensiblement, en même temps que l'amaigrissement progresse, elle devient de plus en plus faible et de moins en moins maîtresse de ses mouvements. Il lui arrive de tomber subitement du côté gauche, comme si la jambe perdait tout-à-coup toute force. Elle doit souvent garder le lit pendant quelques jours. Les jambes se dérobent subitement et une certaine raideur apparaît. La position assise étant douloureuse, elle prend ses repas debout. Elle ne peut plus faire de travaux ni de mouvements fins. Elle peut encore tricoter, mais on remarque déjà de nombreux défauts dans le tricot. Elle doit cesser, il y a deux ans environ, ses doigts devenant raides et comme paralysés. La démarche a toujours été un peu lourde, mais depuis trois à quatre ans elle traîne un peu la jambe et ressent quelques douleurs dans la hanche droite. Elle est souvent prise de vertige et doit s'accrocher à quelque chose pour ne pas tomber. Elle reste de plus en plus au lit. Les jambes deviennent progressivement plus raides, et tendent à se croiser; mais elles sont encore mobiles. La démarche est saccadée et douloureuse. Au printemps 1940 elle ressent de violentes douleurs dans le dos, puis dans les jambes, en saccades, comme des brûlures, particulièrement du genou au talon; de même dans le bras droit. Soignée par un médecin, il semble qu'il y a amélioration, quand subitement, en automne, ses jambes lui refusent tout service et l'obligent à garder le lit; elles sont raides, froides, insensibles. Les mouvements sont douloureux, le pied se met en position varus équin, le genou gauche se met en flexion. Les bras aussi deviennent raides, particulièrement le droit qui se met à angle droit. Les doigts se recourbent dans la paume et ne peuvent plus être étendus. Des douleurs violentes apparaissent, par moments, dans la région sacrée et le genou gauche, particulièrement la nuit, faisant souvent crier la malade. Elle urine une fois le jour, 5 à 6 fois la nuit, avec difficulté et grosses dou-

leurs. Elles est le plus souvent constipée. Elle n'a jamais eu de température, mais de fortes sueurs la nuit. L'appétit est bon. Le sommeil est mauvais et troublé par les accès de douleurs. Elle a énormément maigri, surtout depuis quelques années. Malgré les malformations oculaires elle a toujours eu une bonne vue; depuis un, deux ans cependant il lui arrive de voir double. Depuis l'âge de jeune fille, elle remarque que sa colonne vertébrale se courbe progressivement et lentement pour aboutir à la bosse actuelle. De même les côtes ont suivi le mouvement de la colonne. La voix a toujours été nasonnante. L'ouie est bonne.

Les règles sont apparues à 18 ans. Elles furent d'abord très irrégulières, apparaissant souvent avec plusieurs mois d'intervalle. Elles duraient une semaine, étaient abondantes et très douloureuses. Ceci particulièrement quand elle travaillait comme servante. C'est également à ce moment-là qu'elle grossit considérablement. Pendant ces dernières années par contre, elles apparaissent tous les quinze jours, sont très abondantes, indolores, et de durée très irrégulière. Elle a même consulté un médecin à ce propos. Ménopause à 42 ans, déjà, par arrêt progressif des menses. Dès ce moment il lui semble que la maladie dont elle souffre fait de gros progrès. Les taches brunes s'agrandissent, de petites tumeurs apparaissent sur le ventre et la poitrine. La tumeur du front apparait également à cette époque.

La patiente aurait bien voulu se marier et en aurait eu l'occasion, paraît-il, mais sa mère s'y est opposée à cause de la transmission possible de la maladie.

Elle ne boit pas d'alcool, ne fume pas, et nie toute affection vénérienne.

Status praesens: Grandeur 140 cm, poids 40 kg. Petite femme, couchée en chien de fusil dans son lit, la jambe gauche repliée contre le ventre, la jambe droite allongée sous la gauche, le bras droit courbé à angle droit dans le coude, les doigts repliés dans les mains. Ne peut se tourner elle-même, quoique quelques mouvements puissent encore être faits avec les membres inférieurs et surtout supérieurs. Etat de nutrition très mauvais, musculature atrophiée, pannicule adipeux inexistant. Le teint est grisâtre, sale, la voix est nasonnante, le sensorium libre.

Psychisme: Intelligence au-dessous de la moyenne. Mémoire un peu déficiente; parle convenablement l'allemand et assez bien le français. Un peu puérile; le contact affectif est bon. Humeur plutôt

gaie. Etat moral bon; ne se rend pas parfaitement compte de son état physique. Très docile, ne se plaint jamais; malade facile.

Tête: Caput quadratum, paraît volumineuse. Implantation des cheveux normale. Dans la région pariétale droite, tumeur de la grosseur d'une cerise, dure, mobile par rapport à la peau et à la surface sous-jacente, surface libre et régulière. Les mouvements sont libres. Percussion du crâne indolore. Les traits du visage sont lourds. Le menton est volumineux.

Yeux: L'œil droit est normal. Le gauche est fortement luxé dans l'angle interne de l'orbite, avec léger exophtalme, comme s'il était chassé hors de la cavité oculaire. Le côté externe de l'orbite paraît complètement vide, seulement recouvert par la paupière flasque. Les mouvements sont conservés, sauf l'abduction de l'œil gauche. Il y a donc parèse de l'oculo-moteur externe gauche. Les pupilles sont rondes, égales et réagissent promptement à la lumière et à la convergence. Cornée et sclérotique, conjonctive: sans particularités. Nystagmus horizontal quand le regard est porté à droite. Pas d'image double, sauf quand le regard est porté fortement à gauche. La paupière gauche est fortement ptosée, large et flasque. Sur les paupières supérieures, en bordure, dans les angles internes des yeux, xanthomes jaunâtres de la grandeur d'une pièce de cinq centimes, descendant de chaque côté de la racine du nez.

Nez: Nez volumineux, fortement dévié vers la droite. Voix nasonnante.

Bouche: Langue humide et propre. Prothèses en haut et en bas. Palais légèrement ogival. Prognatisme léger de la mâchoire inférieure. Amygdales petites et propres.

Cou: Rien à signaler, si ce n'est un isthme de la thyroïde agrandi. Douleurs spontanées dans la nuque.

Thorax: Fortement déformé. Musculature atrophiée. Pannicule adipeux inexistant. Seins petits et flasques. Côtes palpables à travers la peau. Thorax étroit, bombé d'avant en arrière et fortement asymétrique. Forte cyphoscoliose, convexe du côté droit, des vertèbres dorsales, la cyphose étant moins accentuée que la scoliose. Accentuation de l'angle postérieur des côtes du côté droit qui forme une vaste bosse et entraîne toute la cage thoracique à droite et en bas. Le sternum est oblique du haut en bas et de gauche à droite. L'appendice xyphoïde pointe en avant. Les omoplates paraissent décollées du thorax. Les vertèbres dorsales sont doulou-

reuses à la pression. En outre douleurs spontanées violentes par crises dans la région dorsale.

Poumons: La base est très élevée mais égale des deux côtés et peu mobile. La percussion révèle une sonorité normale et égale des deux côtés. L'auscultation montre un murmure vésiculaire normal, sans bruits surajoutés.

Cœur: Le choc de la pointe est sensible dans le cinquième espace intercostal gauche, à trois travers de doigt en dedans de la ligne mamillaire. Le cœur n'est pas agrandi, mais déporté à droite. La limite droite se trouve à deux travers de doigt du bord du sternum, la gauche au choc de la pointe. La matité absolue est diminuée. Les bruits sont réguliers, bien audibles. Petit souffle systolique dans la région aortique.

Abdomen: Asymétrique, bombé, légèrement tendu. Peau flasque avec stries obliques. Pannicule et musculature atrophiés. Météorisme. Foie à trois travers de doigt sous le rebord costal. Rate sans particularité. Pas de résistance pathologique, ni de douleurs à la pression.

Organes génitaux: Pilosité pubienne normalement développée suivant le type féminin. Organes bien développés.

Bassin: Fesses flasques, musculature faible, pannicule inexistant. Extrémité inférieure de la colonne lombaire et sacrum déviés à gauche, indolores à la pression. Mais douleurs spontanées dans les régions lombaire et sacrée.

Peau: Elle est anormalement foncée, de couleur brun-grisâtre, comme si elle n'avait pas été lavée depuis longtemps. Elle est sèche, flasque et ridée, un peu desquammante par places. Sur le front, on remarque de petits cordons verticaux, irréguliers, de couleur blanchâtre, assez durs au toucher, ainsi que plusieurs petites tumeurs de la grosseur d'une tête d'épingle, mobiles. Une tumeur plus volumineuse, de la grosseur d'un petit pois, se trouve à l'extrémité interne du sourcil droit. Elle est de surface et de contours irréguliers, molle et mobile sur le plan sous-jacent. Aux angles internes des yeux, sur les paupières et la racine du nez, deux xanthomes de la grosseur d'une pièce de cinq centimes. Sur la joue gauche, plusieurs petites tumeurs rougeâtres faisant penser à des angiomes, et lacis veineux exagérément marqué Poils longs et durs au menton et à la lèvre supérieure. Deux petites tumeurs comme des pois sur le côté gauche du cou, le long du sterno-cleido-mastoïdien. Toute la surface cutanée, mais particulièrement le cou,

la poitrine et la partie supérieure du dos sont saturés de petites taches brunes, serrées comme des éphélides. Les mamelons sont fortement colorés. Dans la région de l'appendice xyphoïde, une dizaine de petites tumeurs sous-cutanées de différentes grosseurs ne dépassant cependant pas le volume d'un petit pois, sessiles, plus ou moins dures au toucher, mobiles sur le plan sous-jacent, à surface plus ou moins régulière, dont quelques-unes sont sensibles au toucher.

Sur l'abdomen 4 grandes taches brunes de 5—6 cm de longueur sur 2—5 cm de largeur, dans la partie supérieure, la fosse iliaque droite et la région inguinale droite, à surface lisse, de forme régulière, à bords nets. Une cinquième tache, plus petite, sur l'épine iliaque supérieure gauche. Dans la fosse iliaque gauche, 2 tumeurs molles accolées, de couleur bleutée. Dans la région pubienne quatre autres tumeurs dures et mobiles. Dans la partie supérieure du dos le piqueté brun est particulièrement net, parmi lequel se trouvent plusieurs taches «café-au-lait» plus volumineuses. Deux grosses taches se trouvent dans la région lombaire, ayant même caractère que les abdominales. Du côté droit une tache bleue, ainsi qu'une grosse tumeur comme une cerise; une autre tumeur molle sur la fesse gauche.

Dans l'aisselle droite, grosse tache «café-au-lait» de 6 cm de diamètre, une plus petite à la face postérieure du bras et 3 autres sur l'avant-bras, ovales. Une seule petite tumeur sur la face antérieure de l'avant-bras. Au bras gauche, piqueté brunâtre marqué et 5 taches «café-au-lait». Jambe droite: 2 grosses taches brunes, ayant toujours le même caractère, à la face postérienne de la cuisse, ainsi qu'une tumeur peu volumineuse. Jambe gauche: une tache à la face antérieure de la jambe et deux à la face postérieure de la cuisse, de la grandeur d'une pièce de 2 frs. Une quatrième tache sur le pied.

Extrémités supérieures: Elles sont nettement parétiques des deux côtés, à droite plus qu'à gauche. Le bras droit est fortement contracturé, l'avant-bras plié à angle droit sur le bras, la main en flexion avec les doigts tendus et repliés dans la paume, surtout les quatrièmes et les cinquièmes. Le tonus musculaire est augmenté, les réflexes très vifs. Les mouvements sont à peine possibles, très maladroits et douloureux. En outre, douleurs spontanées, violentes, survenant par accès. Le bras est en adduction, avec forte raideur dans l'articulation scapulo-humérale, comme si celle-ci était anky-

losée. L'extension de l'avant-bras est particulièrement douloureuse. La flexion et la pronation sont indolores. La supination provoque des douleurs dans le coude. L'abduction et l'extension du bras sont très limitées et provoquent des douleurs à la face postérieure du bras et dans l'aisselle. La force est très diminuée (dynamomètre: 2 kg). Le bras gauche est moins parétique, les mouvements sont encore possibles. Le tonus est légèrement augmenté, les réflexes sont vifs. La force est un peu plus grande (dynamomètre: 5 kg). Les doigts ont tendance aussi à se mettre en flexion, mais peuvent encore être étendus. La musculature des bras est atrophiée, mais égale des deux côtés. De même, atrophie des petits muscles de la main, interosseux et muscles des éminences thénar et hypothénar, surtout à droite.

Extrémités inférieures: Fortes contractures des deux côtés surtout à gauche. La jambe gauche est en position fléchie dans la hanche et le genou et en adduction. Elle croise la jambe droite. Le genou est très gros, de forme globuleuse; la rotule est remontée et immobilisable. Le tonus est fortement augmenté. Les mouvements sont impossibles; le talon ne peut être décollé du lit. Les mouvements passifs provoquent de violentes douleurs à la face postérieure du genou. Les mouvements du pied, par contre, sont encore possibles. Douleurs spontanées depuis le genou au talon, par accès. Réflexes vifs. Clonus du pied. La jambe droite est aussi parétique, et en extension. Pas de douleurs spontanées. Le talon peut être soulevé à 20 cm du lit. La rotule est à sa place. Pas de clonus, mais rigidité également nette. Réflexes vifs. Tous les mouvements sont limités. Babinski positif des deux côtés. Musculature atrophiée surtout à gauche.

Mesures:	Jambe droite	Jambe gauche
à 20 cm au-dessus de la rotule	40 cm	41 cm
à 10 cm au-dessus de la rotule	33 cm	32,5 cm
Genou	34 cm	37,5 cm
Mollet	23 cm	22 cm

Les pieds sont en extension sur les jambes. La voûte plantaire est trop accentuée (la malade n'a jamais pu porter de souliers à talons hauts). La marche est impossible, ainsi que la station debout.

Nerfs craniens: A part les troubles oculaires du côté gauche (parèse du VI, nystagmus horizontal, léger exophtalme, image double parfois et ptose de la paupière), les autres nerfs sont en ordre.

Coordination: Main gauche: sans particularités; main droite: apraxie; jambes: ne peut être examinée.

Mobilité: Voir status des extrémités (tonus musculaire augmenté, rigidité, spasmes, contractures, perte des mouvements et de la force). En outre les mouvements du tronc sont également très limités, surtout la flexion; assez grande atrophie des muscles du tronc (dos et abdomen).

Réflexes:	droite	gauche
Triceps	+++	++
Biceps	+++	++
Mayer	+	+
Radius	++	+
Plantaire	+	+
Babinski	++	+
Oppenheim	—	—
Rossolimo	—	—
Patellaire	++	+
Clonus patellaire	—	—
Achilléen	+++	++
Clonus achilléen	+	—
Réflexes abdominaux sup.	—	—
« « inf.	—	—

Sensibilité: Troubles nets, mais extrêmement changeants. Très difficiles à examiner et à apprécier. Il y a une anesthésie mal limitée pour les quatre sensibilités, à l'extrémité des deux pieds, qui disparaît insensiblement en remontant le long des jambes. Hyposensibilité, pour le toucher et surtout la douleur, de la jambe droite jusqu'au genou et de la face antérieure de la jambe gauche jusqu'au genou également. Même hypoesthésie au flanc droit, limitée en avant par une ligne allant du milieu de la rotule au mamelon droit jusqu'à l'aisselle et en arrière du milieu du creux poplité jusqu'à la nuque. Dans cette région il y a également hypoesthésie pour la chaleur. Enfin même hypoesthésie à l'avant-bras et à la main droite. D'autre part, il semble qu'il y ait quelquefois sur l'abdomen, la poitrine et le cou, des zones où les sensations sont mal ressenties. La patiente est très imprécise dans ses réponses. La sensibilité profonde ne paraît pas troublée, mais elle est également mal examinable aux pieds.

Sphincters: Troubles des mixtions. L'envie d'uriner existe, mais le temps est long jusqu'à ce que le jet apparaisse. Sphincter anal: constipation opiniâtre.

Troubles trophiques et vasomoteurs: Inexistants.

Examens radiographiques:

a) *Crâne:* La selle turcique a une longueur de 16 mm, et une profondeur de 11 mm. Elle est par conséquent agrandie. Les contours en sont irréguliers. Les processus clinoïdes postérieurs, en moins grande quantité les antérieurs, sont fortement porotiques et paraissent être érodés, ce qui fait penser à une éventuelle tumeur de l'hypophyse. Les extrémités des pyramides sont floues. Pas d'autres lésions pathologiques.

b) *Colonne vertébrale:* Les vertèbres supérieures (surtout 3^{e} à 8^{e} dorsales), décrivent une forte cyphoscoliose, dans laquelle la cyphose est plus petite que la scoliose. Les vertèbres sont poreuses. Dans le domaine de la scoliose, elles paraissent soudées ensemble et montrent des proliférations osseuses dans le sens d'une spondylose. Les 6^{e}, 7^{e} et 8^{e} côtes à droite sont irrégulièrement tordues et montrent une porose en mèches ressemblant à l'osthéopathie fibreuse. Les 7^{e} et 8^{e} côtes sont anormalement étroites et pourraient être usées par des neurofibromes.

Examens de laboratoire:

a) *Urine:* Couleur jaune, claire; réaction acide; poids spécifique 1015; albumine: quelques traces; sucre: 0; acéton, urobiline, urobilinogène, pigments biliaires, indican: 0; diazoréaction négative; sédiment sans particularités.

b) *Vitesse de sédimentation:* D'après Westergreen: 2, 4.90.

c) *Formule sanguine:* Hémoglobine (d'après Sahli): 105%; érythrocytes: 5.302.700; leucocytes: 6.800; index 1,0. Parmi les leucocytes: neutrophiles, formes en bâtonnets: 4%; neutrophiles polynucléaires: 65%; lymphocytes: 23%; grands mononucléaires: 4%; éosinophiles: 3%; basophiles: 1%.

Wa ———,

Rest. N: 19 mg %.

Calcium sanguin: 9,02 mg %.

Chloride: 585 mg %.

Phosphore sang.: 4,05 mg %.

d) *Ponction lombaire:* Liquide clair comme de l'eau de roche. Pression début: 75 mm, après prise de 30 m^{3} de liqueur: 15 mm,

Pandy: —; Nonne: (+); cellules: 6. Wa: ———; Goldsol: 0.000.000; Mastix: 2.100.000.

Observation mai 1941: la maladie a un peu progressé. La rigidité musculaire et les contractures ont encore augmenté, particulièrement à la jambe gauche qui forme un angle aigu dans le genou, lequel est très globuleux et dur. Les troubles de la sensibilité semblent s'être un peu étendus sur la poitrine et le côté droit du cou, mais sont toujours aussi imprécis. Les douleurs dans le dos, la nuque, le bras droit et la jambe gauche ont également augmenté et se produisent à chaque mouvement, surtout la nuit, ce qui trouble le sommeil. La patiente est complètement impotente et ne peut même plus se tourner elle-même sur le côté. Les troubles vésicaux n'ont pas changé.

Observation juin 1941: état stationnaire au point de vue nerveux. La cachexie a augmenté. L'appétit est moins bon. Un petit décubitus apparaît dans la région sacrée. La patiente semble devenir toujours plus petite, plus tassée, plus immobile.

Les doigts gauches sont maintenant complètement repliés dans la paume et ne peuvent plus être étendus. La force a encore diminué. La malade ne peut plus se nourrir elle-même, elle doit être aidée.

DISCUSSION.

Il s'agit, dans notre cas, d'une malade de 46 ans, célibataire, présentant depuis la naissance des taches «café-au-lait», une coloration olivâtre de la peau et une malformation de l'œil gauche. La patiente se développe lentement physiquement et intellectuellement. La puberté est tardive et la ménopause précoce, en outre les règles présentent certaines irrégularités, de même que le métabolisme. Au cours des années, particulièrement depuis la puberté, et surtout depuis la ménopause, apparaissent, grandissent, et se multiplient de petites tumeurs de la peau, une cyphoscoliose et une déformation acquise des côtes, et des troubles nerveux, tels que douleurs, troubles de la sensibilité mal définis, parèses, troubles de la marche, hypertonicité, rigidité musculaire, contractures, troubles des sphincters. Nous notons en outre les lésions pathologiques du système osseux, du système oculaire ainsi qu'une cachexie progressive. Sur la base de ces différents symptômes, nous posons d'emblée le diagnostic de neuro-fibromatose de Recklinghausen.

TROUBLES CUTANÉS.

1. *Troubles de la pigmentation:*

La peau chez notre malade est jaunâtre, olivâtre même; surtout au visage et à la partie supérieure du dos, et ceci depuis la naissance. Cette couleur semble s'être accentuée depuis quelques années. A noter que le père et les frères et sœurs sont ou blonds ou chatains et de peau claire. Toute la surface de la peau, mais particulièrement le visage, le cou, le haut de la poitrine et le dos, est recouverte de petites taches brun-foncé, serrées les unes contre les autres en semis et ressemblant à des éphélides. Elles sont cependant moins rougeâtres et moins bien limitées. D'autre part, leur répartition ne correspond pas à celle des éphélides qui apparaissent aux endroits surtout exposés à la lumière et au soleil (bras, dos des mains, visage). Depuis plusieurs années, Melle B. W. ne sort pour ainsi dire plus, elle ne s'est par conséquent pas exposée au soleil à part le visage peut-être. Le dos des mains et les bras sont d'ailleurs chez elle moins atteints que la poitrine et le dos. En outre, au milieu de ces petites taches, nous trouvons des taches beaucoup plus grandes. Au nombre d'une trentaine environ, leur répartition est très irrégulière. Absentes au visage, nous les trouvons particulièrement sur l'abdomen et ici dans la fosse iliaque, la région inguinale et l'aiselle droites, sur le dos et les lombes, sur les cuisses, jambes et même le pied, sur les avant-bras enfin. Leur grandeur varie entre un diamètre de 1 et de 6 cm, les plus grandes étant celles de l'abdomen et de l'aisselle. Leur forme est assez régulière, en général ronde ou ovalaire. Le bord est ou bien net, ou bien légèrement festonné. aL surface de la peau est sèche et présente une légère desquammation furfuracée. La couleur est variable allant du brun-clair au brun-foncé, mais elle est très régulière dans une même tache.

Les troubles de la pigmentation sont très importants pour le diagnostic de la maladie. *Landowsky* les divise en pigmentations punctiformes et taches pigmentaires. *Gagel* pense qu'ils existent toujours plus ou moins étendus. *Schnitzer:* «Klinisch gehört die Pigmentanomalie zum Bilde der Recklinghausen'schen Krankheit mit solcher Notwendigkeit, dass kein Fall bisher ohne sie beschrieben worden ist.» *Thomas* émet l'opinion que les tumeurs ne sont pas nécessaires pour faire le diagnostic, pour autant que les taches qui sont si caractéristiques soient là. Il cite une fille de parents consanguins, dont la peau est diffusément olivâtre et semée de

taches plus ou moins grandes. Celles-ci augmentent à la puberté. En outre: chéloïdes sur le sternum, voix profonde, uterus hypoplasique, moustache. Il en conclut qu'il s'agit de troubles endocriniens et que la pigmentation est probablement congénitale. Cette pigmentation diffuse est rare dans la maladie de Recklinghausen et doit être considérée comme une forme fruste de l'affection. De fait dans les cas abortifs, ce sont les troubles de la pigmentation qui basent en général le diagnostic des auteurs. Leur importance est grande au point de vue de l'étude de l'hérédité de la maladie. On trouve en effet souvent chez les parents d'un malade, des taches «café-au-lait» que les auteurs considèrent comme une preuve de l'hérédité directe de l'affection, quelquefois trop à la légère. *Schneider* trouve des taches pigmentaires dans la neurofibromatose «presque toujours». Moi-même, dans plus de 250 cas recueillis dans la littérature, j'ai «presque toujours» également trouvé mentionné quelque trouble de la pigmentation.

Les «grandes taches» sont extrêmement fréquentes et caractéristiques. Elles sont la plupart du temps présentes à la naissance *(Schneider)*. Mais elles peuvent apparaître à n'importe quel âge et n'importe quel propos, particulièrement à la puberté, au moment des grossesses et à la ménopause, donc au moment semble-t-il, où les glandes endocrines sont particulièrement mises à contribution. *Starck* décrit un cas chez lequel des pigmentations de la peau sont apparues très tôt et très abondamment, à trois ans déjà; à quatre ans on pouvait compter 17 taches «café-au-lait» de la grandeur d'une paume de main et de très nombreuses autres petites taches; la couleur en était brun-clair et la répartition en était absolument sans aucune règle. Au cours des années ces taches augmentent et la couleur devient plus foncée chez les unes, plus claire chez les autres; mais surtout: «Ganz auffallend war die Tieferfärbung während der Schwangerschaft. Auch stellten sich während derselben mehrere grosse Pigmentflecken ein.» Dans notre cas aussi les taches sont apparues soit à la naissance, soit plus tard, ont grossi et se sont multipliées particulièrement à l'occasion des accidents de la vie génitale de la malade, d'où une certaine analogie avec le cas de *Starck*. Nombreux sont les cas où les taches sont apparues à la puberté *(Heinrich, Siemens)*. *Moreira* pense que l'influence de la grossesse sur la neurofibromatose peut être considérable. Tel son cas, chez lequel les taches apparaissent lors d'une première grossesse puis augmentent en grande quantité lors d'une deuxième,

puis d'une troisième (de même *Sharpe, Richard). Bourcy* et *Laignel-Lavastine* trouvent également une apparition de la maladie au moment de la ménopause. Les troubles pigmentaires se produisent encore dans une infinité d'autres occasions, regardées comme facteurs déclanchants de l'affection, telles que maladies infectieuses, traumatismes, maladies endocriniennes, troubles psychiques etc. Tel le cas de *Briguet* et *Cheigie* chez qui un traitement médical intensif fait apparaître subitement une neurofibromatose.

Quant à la localisation des taches la plupart des auteurs s'accordent à la trouver sans aucune loi. Dans un cas de *Starck:* «Weder die Pigmentflecken, noch die Fibrome, zeigen eine bestimmte regionäre Anordnung, sie verteilen sich regellos über den Körper.»

Toutes les parties du corps peuvent être atteintes, mais il semble cependant qu'il y ait prédilection pour le tronc et ici notamment les régions inguinales et les aisselles *(Mosbacher, Siemens).* Le visage semble être beaucoup moins souvent atteint. Dans notre cas également le visage est épargné et les taches se répartissent un peu partout sur le tronc et les membres. Notons cependant les taches très grandes dans l'aisselle, la fosse iliaque et l'aine droites qui concordent avec la localisation de *Mosbacher.* Certaines auteurs par contre prétendent que la localisation est très caractéristique et permet à elle seule de poser le diagnostic *(Heise* et *Heller).* «Die Anordnung der Pigmentbildung sei so charakteristisch, dass aus ihr allein die Diagnose gestellt werden kann.» *(Osterland.)* Ceci est plus juste pour les taches dites «petites» qui la plupart du temps sont réparties en semis dans les régions cachées par les habits et dans les plis de la peau, aisselles, aines, faces internes des bras, plis des coudes, ceinture entre les mamelons et le nombril. Notre cas échappe à la règle. En effet les «petites taches» sont réparties un peu partout, mais sont surtout nombreuses au cou, à la poitrine et à la partie supérieure du dos, alors que les plis et les régions cachées en sont plutôt pauvres. Il s'agit pourtant bien de taches de neurofibromatose, la couleur et la concordance d'autres symptômes ne laissant aucun doute là-dessus. La localisation n'a pas une valeur suffisante pour faire un diagnostic certain (ajoutons d'ailleurs que notre malade ne s'est pas exposée au soleil depuis longtemps et que d'autre part elle est noire, alors que les éphélides apparaissent surtout chez les roux et les blonds). Les petites taches doivent aussi être différenciées des lentigos, qui se trouvent chez chaque individu, dont la couleur est en général plus foncée, qui sont

plus isolés et qui sont d'ailleurs différents au point de vue histologique (naevi). *Kienboeck* et *Rösler* pensent également que la répartition des troubles pigmentaires est en général irrégulière. Les cas de localisation sur une moitié du corps ne sont pas connus. Par contre on a cité des cas de répartition segmentaire tel celui de *Souques, Alajonenim* et *Lermoyez,* le long des nerfs costaux. Il arrive aussi qu'une seule extrémité soit atteinte *(Zusch),* ou seulement le tronc ou le crâne. «Die Gesamtveränderungen sind manchmal sehr typisch und für den Kenner der Krankheit sofort als solche zu diagnostizieren; manchmal deckt man aber nur eine genaue Untersuchung vereinzelter Herde auf.» *(Kienboeck* et *Rösler.)*

La couleur des taches est également variable, allant du brun-foncé au brun-clair, du chamois à la couleur «pommade de zinc». Elle peut diminuer ou augmenter, au cours de l'évolution de la maladie, devenir plus foncée au cours d'une grossesse pour pâlir de nouveau ensuite. La forme est en général ronde ou ovale, régulière et les bords sont nettement limités. Témoin ce cas de *Starck:* «Andere grosse Flecken sind über den Rumpf zerstreut, braun-gelb, im allgemeinen dunkler als die meisten braun-gelben Flecken. Ihre Farbe ist nicht gleichmässig, stellenweise ist sie viel dunkler, als ob sie von kleinen Flecken überlagert wäre. Ihre Oberfläche ist glatt, regelmässig, ohne Schuppung, ohne andere Veränderungen, als durch die Pigmentierung. Die Haut ist keineswegs verdickt, ihre Konturen etwas unregelmässig scharf begrenzt.» La régularité de la tumeur n'est pas indispensable, par exemple le cas suivant de *Meiss:* «Ausserdem weist die Kranke noch blass-braune, scharf aber unregelmässig begrenzte stecknadelkopf- bis münzengrosse Flecken auf, die sich zwischen den einzelnen Geschwülsten befinden.» Si les taches sont quelquefois irrégulières de formes, elles sont en général bien limitées (scharf) et le bord en est régulier et continu, ce qui jouerait un rôle important dans le diagnostic différentiel avec les naevi spili. D'après *Siemens* en effet, si les taches «café-au-lait» présentent un bord régulier, les naevi spili par contre présentent un bord en zig-zag, à crochets. Mais ceci n'est pas admis notamment par *Meirowski,* qui cite un cas de neurofibromatose familiale dans lequel la mère a des taches à bords réguliers, ainsi qu'une fille, tandis qu'une deuxième fille également atteinte de neurofibromatose, présente des taches à bords festonnés.

A l'appui de la théorie de *Meirowski,* je citerai également mon cas ou les taches sont tantôt limitées par un bord régulier, tantôt

par un bord festonné finement. J'en tire la conclusion que la théorie de *Siemens* est un peu précaire et n'est pas vérifiée dans tous les cas.

Le nombre des taches est extrêmement variable. Les petites sont en général très nombreuses et serrées. Les grandes sont quelquefois solitaires, quelquefois très nombreuses. Il n'y a aucune règle à ce sujet. Notons en passant qu'on les trouve également sur les muqueuses *(Adrian),* mais rarement il est vrai. Je n'ai pas trouvé de tels cas dans la littérature de ces dernières années.

Il n'est pas rare de voir des formations tumorales se développer sur les taches. Aussi ce cas intéressant relevé par *Andreev:* Une femme de 29 ans présente de la pachydermocèle, des taches brunes et de nombreuses petites tumeurs sur tout le corps; subitement une tache se met à grandir, et se transforme en une tumeur en forme de sac mou, indolore, avec des parties indurées; il s'agissait d'un noyau fibromateux dérivant de l'endo ou du périnèvre, qui avait crû sur une tache «café-au-lait».

Intéressante est la question des rapports qui existent entre les taches «café-au-lait» et les naevi. Cette question fort controversée n'a pas encore reçu jusqu'à maintenant de solution définitive. *Virchow* déjà a étudié et décrit la répartition en taches du pigment. Celle-ci est couramment illustrée par les éphélides ou par les lentigos, petits naevi qu'on trouve chez chaque individu. *Meirowski* est d'ailleurs d'avis qu'on ne peut différencier complètement les éphélides et les lentigos, ni cliniquement, ni anatomopathologiquement (opinion aussi de *Jaritsch).* Sur l'origine des naevi elle-même, des théories différentes sont en présence, théorie mésenchymateuse ou nerveuse, ou les deux ensemble, etc. Déjà *Soldan* en 1899 reconnaît une dépendance entre les cellules naeviques et la prolifération de tissu fibreux sous-cutané. Il fait dériver les naevi des enveloppes conjonctives des filets nerveux, comme les neurofibromes. *Hoffmann* le premier se ralliant à la théorie de *Verocay* concernant l'origine des neurinomes et considérant d'autre part la fréquence des taches pigmentaires ressemblant aux naevi dans la maladie de Recklinghausen, fait un rapprochement entre neurinomes et naevi, et suppose que ceux-ci prennent également leur origine dans une cellule nerveuse. *Masson* arrive aux mêmes conclusions quand, plus tard, il établit que naevi pigmentaires et neurinomes dérivent tous deux de la gaîne de Schwann. Ces naevi proviendraient par conséquent de la gaîne de Schwann des nerfs sensibles de la peau.

D'autre part, les observations de naevi se trouvant aux mêmes endroits chez plusieurs générations se suivant sont nombreuses et permettent de leur attribuer un caractère héréditaire *(Darier, Jadassohn, Kaposi* etc.). Cette dernière observation a permis à *Meirowski* d'attribuer les naevi, comme les neurinomes et toute la maladie de Recklinghausen, à un trouble résidant déjà dans le germe, dès le début de son développement. De là à comparer et à assimiler les naevi et les taches brunes de la neurofibromatose, il n'y a qu'un pas, que semble avoir franchi *Meirowski.*

Contre cette hypothèse se dresse *Siemens,* qui voit une différence essentielle entre les naevi spili et les taches de Recklinghausen simulant les naevi. Il s'appuie pour cela sur une quantité d'observations, dans lesquelles il a toujours trouvé une hérédité nette pour les taches «café-au-lait» et jamais pour les naevi. Il s'appuie également sur le fait déjà cité plus haut que les naevi ont un bord festonné tandis que les taches ont un bord net. Troisièmement, il invoque ceci, que les éphélides, semblables aux naevi *(Meirowski, Jaritsch)* se différencient des «petites taches» non seulement par la couleur et la forme, mais aussi par la localisation. *Siemens* en tire la conclusion qu'il faut bien différencier naevi spili d'une part et «grandes et petites taches» d'autre part, la participation des naevi spili à la maladie de Recklinghausen n'étant aucunement prouvée, (de même *Saalfeld). Meirowski* ne l'admet par contre aucunement, rétorquant que l'hérédité des naevi, ainsi que celle des «taches» est nettement établie par quantité d'auteurs et que d'autre part, le bord des taches n'est pas un symptôme de différenciation, celui-ci pouvant être dans la neurofibromatose tantôt droit, tantôt ondulé. A l'appui de la théorie de *Meirowski,* se joignent les observations faites en 1931 par *Burkle de la Camp.* Celui-ci en étudiant l'histologie des taches tout au début de leur formation, établit qu'il s'agit de petits amas de cellules séparées par des cordons de tissu conjonctif parmi lesquels se trouvent des filets nerveux nombreux et partant de la gaîne de Schwann. D'après ses constatations, les naevi pigmentaires de l'homme sain auraient le même caractère que les taches de la maladie de Recklinghausen.

Actuellement encore la question n'est pas résolue. Cependant, bien que des cas de naevi pigmentosi dans la neurofibromatose soient souvent décrits *(Meiss, Starck, Babonneix),* la plupart des auteurs se rallient à la théorie de *Siemens* et admettent une différence entre les naevi et les «grandes et petites taches».

Faut-il attribuer la pigmentation anormale de la maladie de Recklinghausen à un trouble primitif du germe et la regarder comme un symptôme même de la maladie, ou faut-il l'attribuer à un trouble endocrinien? Dans les maladies des glandes endocrines les troubles de la pigmentation sont extrêmement fréquents et attribués tour à tour à différentes glandes: thyroïde et la maladie de Basedow *(Kocher, Sattler* 18% des cas), ovaires et les pigmentations de la grossesse (ligne blanche, chloasma, mamelons, etc.), surtout les surrénales. Or dans la maladie de Recklinghausen, les cas sont assez fréquents où des troubles des glandes surrénales ont été constatés: hyperplasie de ces glandes *(Chauffard* et *Ramond),* sclérose, surtout de la droite, avec tissu conjonctif périvasculaire hypertrophique *(Vignolo* et *Lutati),* hyperplasie des cellules de la moëlle surrénalienne *(Kawashima),* neurofibrome, territoires hémorragiques, insuffisance progressive *(Mainini).* Faut-il attribuer les troubles pigmentaires de la neurofibromatose à une affection surrénalienne? Ou éventuellement à d'autres glandes endocrines? Mais si, d'une part les taches ou autres troubles pigmentaires apparaissent dans presque tous les cas de neurofibromatose, d'autre part les troubles endocriniens ne sont pas toujours présents, en particulier pas les affections des surrénales. Les tumeurs surrénaliennes ne sont pas un corrélatif nécessaire de tout cas de neurofibromatose. Ou alors faut-il conclure, que bien qu'inapparents les troubles endocriniens sont toujours présents, que les surrénales sont toujours atteintes, si non anatomiquement, du moins fonctionnellement? Cela paraît invraisemblable, si l'on songe par exemple aux formes frustes dans lesquelles sont seules présentes les taches brunes! De même l'apparition des taches dès la naissance me semble parler également contre la présence nécessaire des troubles endocriniens. Dans notre cas, les taches sont apparues à la naissance, puis ont progressé, de même que la couleur de la peau s'est foncée, à l'occasion de la puberté et de la ménopause spécialement, donc au moment où les glandes sont en pleine fonction. Par conséquent les troubles endocriniens se sont manifestés bien après que les pigmentations ne soient apparues. D'ailleurs rien ne prouve que les surrénales soient malades (pression sanguine, sucre sanguin, élimination des chlorures sont normaux). J'en conclus que les troubles de pigmentation de la maladie de Recklinghausen sont dus comme les autres symptômes ectodermiques à un trouble primitif du germe, sur lequel peut se greffer au cours de la vie une dys-

fonction endocrinienne fréquente au cours de cette affection, dysfonction qui renforce, atténue ou modifie l'état pigmentaire de la peau.

2. Tache bleue:

Dans la présentation de mon cas, j'ai mentionné la présence dans la région lombaire droite d'une tache de couleur «bleutée». De la grandeur d'une pièce de deux francs, à bords flous, mal limitée, de couleur bleu-livide, à surface lisse, elle est seule de son espèce chez la malade. Ces «taches bleues» sont monnaie courante dans la maladie de Recklinghausen. Elles sont déjà décrites par *Adrian:* «Ich verstehe darunter jene sich nur wenig oder gar nicht über die Haut erhebende, kaum linsengrosse cyanotische Hautverfärbungen, unter denen man oft, aber keineswegs immer, miliare Tumoren finden kann.» *Adrian* pense que ce sont les fibromes de la peau à leur début. Elles sont riches en noyaux et vaisseaux sanguins élargis. Si on presse dessus avec le doigt, elles disparaissent; elles sont invisibles sur le cadavre. D'après *Sorgo, Kren, Pallack,* on peut palper comme le dit *Adrian* de petits noyaux fibreux, ou enfoncer le doigt dedans comme dans du tissu myxoedémateux, mais non élastique. Au point de vue histologique, contrairement à *Lehmann* qui faisait des petits noyaux que ces taches contiennent, des proliférations partant primairement des glandes de la peau et des vaisseaux, *Schnitzer* a pu démontrer: « . . . dass die Wucherungsprozesse von Nerven und nur von Nerven ausgehen und wuchernd in die Umgebung einwachsen zu einer Zeit, in der an den Hautanhangsgebilden und den Gefässen sich überhaupt noch keine Zeichen einer krankhaften Gewebsveränderung vorfinden.» La couleur de ces taches est encore un mystère. Comme je l'ai dit tout à l'heure, *Adrian* l'attribue à des télangiéctasies, *Sorgo* à une atrophie de la peau visible histologiquement et qui peut s'étendre considérablement. *Schnitzer* cite son cas où il trouve une atrophie légère de la peau, mais sans prolifération de vaisseaux ni télangiéctasies. Cette atrophie de la peau n'explique pas la couleur de ces taches. *Schnitzer* pense à quelque optique spéciale de la peau au-dessus de petites tumeurs épaisses, éventuellement à de la stase sanguine, ou à des troubles vasomoteurs. Dans notre cas, la tache bleue en question est parfaitement lisse et élastique et ne laisse rien palper au travers d'elle. S'agit-il vraiment d'une «tache bleue» au sens d'Adrian?

3. *Tumeurs cutanées:*

L'examen de la surface cutanée de notre malade nous montre, en plus des taches «café-au-lait», une certaine quantité de tumeurs. Situées un peu partout sans ordre, nous les trouvons particulièrement au cuir chevelu, au front, sur le côté droit du cou, dans la région de l'appendice xyphoïde, la fosse iliaque gauche et la région pubienne, le dos, enfin en moins grand nombre sur les bras et les jambes, en tout une trentaine. Leur grandeur fort variable, va de la taille d'un grain de mil à celle d'une cerise. La plus grande est celle située dans la région pariétale droite, puis celle située à l'extrémité interne du sourcil droit. Leur forme est ronde ou un peu irrégulière. Je les comparerais volontiers à des verrues communes. La surface est régulière et lisse (cuir chevelu) ou irrégulière, bosselée, hérissée, la couleur est celle de la peau, soit brun-sale; quelques-unes sont plus foncées (front). La consistance est également variable, les unes sont dures (région pubienne), les autres molles (région frontale). Elles paraissent situées dans la peau ou dans le tissu immédiatement sous-jacent. Toutes sont mobiles sur ce tissu sous-jacent et dans tous les sens. En général elles sont indolores et insensibles au toucher, sauf quelques-unes, petites, de la région de l'appendice xyphoïde. Elles sont proéminentes, sessiles, aucune n'est pédiculée. Notons encore qu'elles n'existaient pas à la naissance, mais sont apparues progressivement depuis l'âge de 18 ans (début des règles), et qu'elles se sont fortement multipliées depuis la ménopause.

Les tumeurs cutanées sont extrêmement fréquentes dans la maladie de Recklinghausen et considérées comme un des principaux «symptômes cardinaux». Elles n'existent cependant pas toujours et ne sont pas indispensables pour faire le diagnostic de l'affection. Au point de vue histologique, rappelons que von Recklinghausen considérait toutes ces tumeurs comme partant de la gaîne conjonctive des nerfs, donc d'origine mésodermique. *Verocay* a modifié complètement cette conception, en démontrant qu'elles partaient en réalité de la gaîne de Schwann et qu'elles étaient donc d'origine ectodermique. La plupart des auteurs se sont ralliés maintenant à la conception de *Verocay,* ou plus exactement à celle de *Hexheimer* et *Roth.* Ces deux auteurs ont en effet montré qu'à côté du tissu schwannique, il y avait participation du tissu conjonctif, donc du feuillet mésodermique, en quantité variant avec chaque tumeur. Le tissu conjonctif est particulièrement développé dans les

vieilles tumeurs, au point que celles-ci paraissent uniquement mésenchymateuses. Y a-t-il des éléments nerveux dans ces tumeurs? Les avis sont partagés. La plupart des auteurs n'en trouvent pas. *Verocay* croit en avoir trouvé. Mais il est clair que dans les vieilles tumeurs, il est bien difficile d'établir la présence d'éléments nobles, ceux-ci étant en général étouffés et détruits par la grosse prolifération mésenchymateuse.

Au point de vue histologique nous trouvons, en somme, trois variétés de tumeurs cutanées: Les fibromes purs, les neurinomes purs et les formes mixtes que j'appellerai neurofibromes *(Moene, Knuttson, Halbertma,* etc.). Il est clair qu'au point de vue origine, neurinomes et neurofibromes sont identiques *(Siebner). Orzechowsky* est d'avis que les tumeurs cutanées sont presque toujours des fibromes, les neurinomes prédominant sur les nerfs profonds et les racines spinales. *Kirsch* cite un cas de neurinomatose pure; *Wallner* par contre un cas de fibrome du sciatique. Bref, il y a de nombreuses exceptions comme le dit *Orzechowsky* lui-même et aucune loi à ce sujet. *Gagel* les classe en tumeurs purement conjonctives (fibromata mollusca) et en fibroneuromes; il ajoute: quelquefois des neurinomes sous-cutanés.

Les tumeurs cutanées sont réparties un peu partout sans aucun ordre et sans endroit de prédilection. D'après *Siemens* cependant, leur nombre irait en diminuant depuis le tronc à l'extrémité des membres, ce qui concorde avec notre cas où les tumeurs sur les bras et les jambes sont peu nombreuses, voir absentes (bras gauche). Leur nombre est très variable, allant de la tumeur isolée à un nombre excessivement élevé. Les tumeurs volumineuses sont en général peu nombreuses (cas de *Schnitzer, Thibaut* et *Fraboulet, Babonneix, Kniaschansky, Gougerot* et *Blum, Gougerot* et *Meyer). Harada* décrit un cas avec 2000 tumeurs. Il arrive que le corps soit absolument saturé de petites bosselures. Le cas dont je présente les photographies dans ce travail en est un exemple remarquable (à noter que ce malade ne présente aucun trouble neurologique)*. La grandeur est également très variable allant du grain de mil à celle d'une tête d'enfant. On a décrit une tumeur de 70 livres à l'avant-bras *(Schneider). Kniaschansky* décrit une tumeur en forme d'un manteau allant de l'omoplate au mamelon et mesurant 42 cm de

* Je remercie vivement la Clinique dermatologique de Berne de m'avoir cédé les photographies publiées dans ce travail.

longueur et 23 cm de hauteur (voir aussi les cas de *Hasegawa, Thibaut* et *Fraboulet*). Citons aussi les différentes tumeurs solitaires, volumineuses, appelées «royales» par les auteurs français (*Gougerot* et *Blum:* tumeur royale de la joue; *Gougerot, Meyer, Stewart:* tumeur royale de la région mammaire).

Les fibromes sont en général du genre appelé «fibromata mollusca». Ils sont ou sessiles ou pendants. Le père de notre malade présente notamment dans la région scapulaire un petit fibrome de la grosseur d'une cerise attaché à une petite tige. Ces fibromes pendants peuvent atteindre des dimensions considérables et recouvrir certaines parties du corps comme des tabliers, comme le montre le cas de *Kniaschansky,* cité plus haut. Leur consistance est molle et d'après *Schneider,* ils se laissent souvent repousser du doigt dans la peau, comme s'il s'agissait en somme d'une hernie cutanée. De grandeur et de nombre variables comme je viens de le dire, leur surface est en général lisse ou un peu irrégulière et de différentes couleurs. A part ces fibromes mous il existe bien entendu des fibromes purs de consistance plus ou moins dure, suivant l'épaisseur du tissu conjonctif qui les compose.

Les neurofibromes ou neurinomes sont intimement liés aux nerfs. On les trouve partout où il y a du tissu nerveux, moteur, sensitif ou végétatif. *Kawashima* ne dit-il pas que: « . . . die Recklinghausen'sche Krankheit eine Systemerkrankung sei, die an jedem Punkte der Kette des cerebrospinalen, sympathischen und chrombraunen Systems ihren Ausgang nehmen könne.» Il en résulte au point de vue neurologique surtout, deux sortes de neurofibromatose: la centrale et la périphérique. Celle-ci est caractérisée par des tumeurs multiples des nerfs périphériques, de la queue de cheval, des racines spinales, des nerfs craniens et du système nerveux végétatif périphérique. Dans la peau elle-même ces tumeurs se développent le long des extrémités nerveuses ou des troncs plus ou moins volumineux circulant sous la surface de la peau. Réparties sans ordre, au hasard semble-t-il, il arrive parfois qu'elles soient situées en chapelet le long des nerfs, ce qui permet de suivre le trajet de ceux-ci (nerfs intercostaux par exemple). *Kienboeck* et *Rösler* les décrivent de la façon suivante: «Die Grösse der Tumoren ist ungemein variabel, sie reicht von mikroskopischer bis zu Kopfgrösse und mehr. Meistens sind die Geschwülste rundlich bis eiförmig, mit glatter oder leicht höckeriger Oberfläche; bei Sitz an Nervenwurzeln und Nervenstämmen verschwinden diese häufig im

Tumor, wobei sie in einer hilusartigen Vertiefung ein- und austreten, so dass die Tumoren einen seitlichen Anhang bilden . . . Am Durchschnitt sind sie grau bis rötlichbraun, zeigen fibrilläre oder lamelläre Struktur, sind manchmal gelatinös oder schleimig verweicht, oder ganz verflüssigt.» Ils ajoutent: «Zu den rundlichen Tumoren gesellen sich die rankenförmigen Stränge der plexiformen Neurome, sowie einfache zylindrische Verdickungen. Der Gefässgehalt der Tumoren ist sehr verschieden; im allgemeinen sind sie gering vaskularisiert. Im Inneren finden sich manchmal Blutungsherde bezw. zystische Herde.» Et enfin: «Wenn eine bestimmte Lokalisation in den Vordergrund tritt, kann man in dieser Beziehung von einer speziellen Form der Erkrankung sprechen, zum Beispiel Brusttumorform, Extremitäten-, Nervenstämmenform, Kutane Form.» Comme preuve du siège de ces tumeurs le long des nerfs, il existe un signe intéressant et caractéristique: les tumeurs seraient en effet non mobilisables dans toutes les directions, mais seulement dans le sens perpendiculaire au trajet du nerf sur lequel elles se trouvent *(von Recklinghausen)*. Ce phénomène n'est absolument pas régulier *(Schnitzer)*. Les grandes tumeurs sont pour la plupart mobiles dans tous les sens. D'autre part les tumeurs se développant sur les extrémités des nerfs et les fins filets nerveux de la peau, sont également mobiles dans tous les sens, les différences de masse entre la tumeur et le nerf rendant toute union solide impossible. Enfin le tissu joue un rôle, particulièrement le tissu lâche qui n'offre aucun soutien ni à la tumeur, ni au nerf. Par conséquent ce symptôme est bien aléatoire. Dans notre cas non plus il n'est pas vérifié, les tumeurs étant mobiles dans tous les sens. Attribuons tout cela peut-être à leur localisation probable dans le tissu sous-cutané (cou, abdomen, cuisse, etc.) et à leur dépendance également probable de petits filets nerveux (la répartition les plaçant dans le cas particulier en dehors du trajet des gros troncs nerveux).

J'ai dit dans la description des tumeurs de notre patiente, qu'elles étaient en général indolores, à part quelques-unes de la région xyphoïdienne. Or écoutons *Schnitzer:* «...meist sind nämlich die multiplen Fibrome der Haut, wie der Nerven, völlig schmerzlos und der Arzt sieht diese Erkrankung erst bei Heranziehung wegen anderer interkurrenten Krankheiten, oft auch erst auf dem Sektionstische.» Cette absence de douleurs est si régulière qu'elle est devenue un des symptômes bien établis de l'affection. *Gerhard* ne dit-

il pas: « . . . so wird man multiple Geschwülste beinahe um so eher für Neurome halten dürfen, je weniger sie spontan und beim Druck schmerzhaft sind.» La douleur est en général liée au développement extrêmement rapide de ces tumeurs et de la maladie, ou à leur dégénérescence maligne, ce qui pourrait s'expliquer par une compression ou une atteinte des nerfs par le tissu nouvellement et rapidement proliféré. Dans notre cas, les tumeurs douloureuses ne se sont pas développées spécialement rapidement, du moins au dire de la malade. Y a-t-il irritation de quelque nerf sensible?

Nos tumeurs sont-elles des fibromes, des fibroneuromes ou des neurinomes? La localisation éparse n'est aucunement caractéristique, la couleur, la grosseur, le nombre, la surface n'ont aucune valeur de différenciation. Sa consistance? Les unes sont dures, les autres molles! Faut-il conclure que celles-ci sont des fibromes et les premières des neurinomes? Aucunement, car il existe des fibromes durs et des neurinomes plus ou moins mous *(Guzmann)*. La mobilité? Mais nos tumeurs sont mobiles dans tous les sens; d'ailleurs la mobilité des neurinomes suivant de sens perpendiculaire à l'axe du nerf est tellement problématique, qu'on ne peut en tenir sérieusement compte. La sensibilité alors? Encore ici, bien qu'en général indolores, neurinomes ou fibromes peuvent être douloureux, liés qu'ils sont tous les deux aux filets nerveux. En résumé, le diagnostic clinique entre neurinomes et fibromes est, dans notre cas et en général d'ailleurs, impossible. Seul le diagnostic histologique a quelque valeur; il n'a malheureusement pas été fait. Le diagnostic de tumeurs appartenant à la maladie de Recklinghausen n'offre d'habitude pas de difficultés, surtout quand elles sont concomittantes aux troubles pigmentaires et autres manifestations cliniques. Le syndrome est en effet caractéristique et peu d'autres maladies en présentent de semblables. Cependant en cas de tumeurs douloureuses et à développement rapide surtout si les troubles pigmentaires sont absents, le diagnostic différentiel intervient avec les myomes, les sarcomes de la peau, les métastases carcinomateuses dans les canaux lymphatiques, les gommes syphilitiques, les lipomes multiples, les lymphangiomes, et même les infiltrats leucémiques *(Schnitzer)*. Cet auteur cite également les «tubercula dolorosa» des anciens que *Courvoisier* identifie d'ailleurs avec les neuromes et que *Virchow* considère, histologiquement et cliniquement, comme des angiomes purs. D'après *Kienboeck* et *Rösler,* entrent encore en ligne de compte: Les formes lenticulaires du cancroïde, cysticerque,

échinocoque, chéloides multiples, athérome multiple, molluscum contagiosum multiplex, maladie d'Addison, lymphangioma tuberosum, certaines formes de lèpre.

L'âge de l'apparition des tumeurs cutanées est extrêmement variable. Elles peuvent être présentes à la naissance déjà, ce qui est rare pourtant *(Babonneix)*. D'après *Heinrich:* «Die weichen Fibrome treten meist in frühester Jugend auf, seltener kongenital. Sie bestehen fast immer das ganze Leben hindurch, selten wird eine spontane Involution beobachtet.» Il semble d'après les nombreux cas que j'ai relevés, que la période la plus propice est la puberté. Il n'est pas rare de les voir apparaître beaucoup plus tard, même jusque dans la vieillesse. En effet l'affection est souvent latente, ne se manifestant que par des symptômes pigmentaires et ne se développant que fort tard, pour une cause ou pour une autre, maladies infectieuses, chocs psychiques, troubles endocriniens, accidents gynécologiques etc. A mon avis, l'apparition des tumeurs marque souvent le début d'un développement plus rapide et plus intensif de l'affection. Notre cas est démonstratif à ce sujet: A la naissance, pas de tumeurs; les premières apparaissent à la puberté, mais la plupart grandissent et se multiplient dès la ménopause qui marque également une aggravation nette de l'affection (symptômes neurologiques, cachexie, troubles de la marche, cyphoscoliose, etc.). J'aimerais citer comme fait fort intéressant le rôle que joue parfois le traumatisme dans l'apparition des tumeurs cutanées. Pris dans son sens le plus large, le mot traumatisme permet d'invoquer comme cause déclanchante, par exemple, les influences thermiques, les troubles atmosphériques *(Virchow)*, les refroidissements violents *(Gerhard)*, les chocs psychiques, ou même la puberté, la ménopause ou la grossesse. Mais plus particulièrement le traumatisme mécanique est souvent invoqué et même regardé comme la cause déclanchante principale par certains auteurs. Il me semble qu'on est allé trop loin dans ce sens, et que dans la plupart des cas, même avec une anamnèse très poussée, aucun traumatisme mécanique ne peut être relevé. *Hoekstra* notamment sur 152 cas n'a relevé que 12 fois un traumatisme mécanique, dont l'influence lui semblait d'ailleurs très problématique. Moi-même, sur 250 cas je n'ai relevé qu'une observation de *Gatte* et *Cuilleret*, où l'influence du traumatisme mécanique est nettement démontrée (développement subit de nombreuses tumeurs à la suite d'un coup reçu sur une petite excroissance de la région scapulaire).

Les tumeurs cutanées sont bénignes. Il arrive cependant qu'une dégénérescence maligne intervienne. D'après *Garre* en 1892, 12% des tumeurs dégénéraient. Mais d'après *Kienboeck,* ce nombre est beaucoup trop élevé et ne correspond pas à la réalité. Rares seraient les cas de dégénérescence réelle, du moins pour les neurinomes *(Sommer). Kaliski* est d'avis que le diagnostic de dégénérescence maligne était trop souvent posé par les auteurs anciens, ce diagnostic ne pouvant se faire sérieusement qu'à l'examen histologique. Et cependant, ces dernières années de nombreux cas ont été décrits, notamment par *Fittipaldi* (neurinome malin du nerf cubital), *Giogia* (dégénérescence d'un neurofibrome du sciatique), *Maksin* (neurinome malin du poumon avec métastases dans les surrénales), *Verbrugghen, Chiale, Bertrand* et *Raymond, Jackson, Miller, Wajs* et *Winzberg, Vizioli* et *Tolone,* etc. Dernièrement, *Samuel Gartner* est d'avis que dans 13% des cas de neurofibromatose, il y a dégénérescence maligne.

Comme autres complications des tumeurs cutanées, signalons avec *Adrian:* La gangrène par trop grande tension de la peau, des excoriations, des inflammations phlegmoneuses, des rougeurs érésypélateuses, des eczémas, des troubles circulatoires, des ulcérations. Intéressant est à ce propos le cas décrit par *Schneider:* le malade atteint de maladie de Recklinghausen présente à la face interne des cuisses des tumeurs qui spontanément s'ulcèrent, puis guérissent en partie avec des cicatrices hypertrophiques pour s'ulcérer de nouveau ensuite. Unique est le fait qu'il s'agit d'ulcérations spontanées. Comme il n'y a ni inflammation, ni traumatisme, ni décubitus et que la guérison est fort lente, malgré les soins assidus, l'auteur pense qu'il s'agit de lésions des nerfs trophiques dues à la maladie de Recklinghausen qui entraîneraient un trouble de l'état de nutrition local et diminueraient la résistance biologique du tissu.

Signalons enfin les transformations de la peau autour de la tumeur, particulièrement les épaississements éléphantiasiques qui sont couramment décrits, ainsi que la pachydermocèle, fibrose de la peau etc. *(Guzmann, Radovici, Papazian, Kniaschansky, Miller,* etc.).

4. *Xanthomes:*

J'ai signalé dans la description de mon cas la présence de deux tumeurs sur les paupières supérieures, dans l'angle interne de l'œil, de 1 cm de longueur sur ½ cm de largeur, légèrement surélevées sur la surface de la peau, à surface irrégulière et de cou-

leur jaune. Il s'agit de xanthomes. Ceux-ci sont peu décrits dans la littérature. J'en ai cependant découvert trois cas dans la thèse de *Heinrich*, dont un chez la mère et la fille. Les xanthomes peuvent être considérés comme des symptômes secondaires peu fréquents de la maladie, au même titre que d'autres malformations cutanées, telles que l'hypo- ou l'hypertrichose, les comédons, les naevi pileux, vasculaires, télangiectasiques, les angiomes, lipomes *(Adrian)*. Dans la littérature moderne, je trouve au hasard: Absence de poils sous les aisselles, hypertrichose du dos de la main droite et grosse tumeur éléphantiasique de la main *(Radovici)*, des naevi pigmentosi *(van de Meiren, Froyez, Siebner, Roger, Alliez, Luca)*, hypertrichose de la nuque *(Patrichios)*, de la région lombaire *(Miller)*, naevus pileux *(Babonneix* et *Lautmann)*, naevus anémique *(Kubota)*, fibrose éléphantiasique de la peau *(Miller)*, proliférations éléphantiasiques *(Sharpe, Young)*, pachydermia laxia neurofibromatosa *(Hiraja, Andreev)*, pertes d'élasticité de la peau *(Navano)*, formations angiomateuses *(Foerster* et *Gagel)*, angiomatoses et lipomatoses *(Stalmann)* etc. Dans notre cas, j'ai signalé dans l'observation la présence d'une petite tumeur bleutée avec télangiectasie sur la joue gauche. Peut-être s'agit-il d'un angiome? Je ne peux cependant l'affirmer. De même j'ai signalé la peau flasque, sèche, ridée et desquammante par places.

SYSTÈME NERVEUX.

La participation de ce système, bien qu'inobservée quelquefois dans les formes frustes, est cependant essentielle et donne à l'affection un grand intérêt. *Kienboeck* et *Rösler* ne disent-ils pas: «Bei der Neurofibromatose handelt es sich um eine Systemerkrankung. Dies geht besonders deutlich aus Sektionsfällen hervor, die ein allgemeines Ergriffensein des Nervensystems zeigen, eine generalisierte Erkrankung.»

En effet, et on peut dire que toutes les parties du système nerveux sont susceptibles d'être atteintes: nerfs périphériques et craniens, racines spinales, moëlle épinière, cerveau et cervelet, système sympathique et ses dépendances. Suivant la participation prédominante ou exclusive de l'une ou de l'autre partie, on parle volontiers de «Neurofibromatose périphérique» ou de «Neurofibromatose centrale». Les deux réunies donnent la «Neurofibromatose généralisée».

Neurofibromatose à symptômes cutanés particulièrement développés.

1. *Nerfs périphériques.*

Ceux-ci sont atteints dans la plupart des cas, et parmi eux particulièrement les nerfs spinaux. Les tumeurs, sous la forme de neurinomes purs ou de nerofibromes, se développent sur leur trajet depuis la sortie de la moëlle aux plus fines branches cutanées ou même viscérales. Les parties les plus atteintes sont les racines et les extrémités. A celles-ci correspondent les neurofibromes décrits parmi les tumeurs cutanées. En nombre absolument variable, elles sont réparties sans ordre, quelquefois en chapelet le long du nerf, ce qui permet de suivre son trajet à travers la peau. Leur grandeur aussi est extrêmement variable et dépend en partie du nombre, les solitaires étant en général plus volumineuses. Très souvent il n'y a aucune lésion des filets nerveux et par conséquent aucun symptôme *(Gagel, Adrian* etc.). *Adrian* divise les symptômes en subjectifs et objectifs, les premiers comprenant: crampes des mollets et des membres, démangeaisons, brûlures, douleurs lancinantes des pieds, des bras et des jambes *(Lagnel-Lavastine),* arthralgies, douleurs pseudorhumatismales, paresthésies; les secondes: diminution de la sensibilité pour le toucher, la douleur, la température, anesthésies mal systématisées, hyperesthésies; en outre, troubles moteurs peu fréquents, faiblesse des jambes, spasmes, crampes toniques et cloniques, mouvements choréatiques, trémor, rigidité, nystagmus, augmentation des réflexes patellaires, vertiges, nervosité, migraine, etc. Ecoutons *Adrian:* «Schwerere Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen, d. h. sensible und motorische Lähmungen pflegen für gewöhnlich die multiple Neurofibrombildung der peripherischen Nerven nicht zu begleiten», et: « . . . dass Lähmungen gewöhnlich ausbleiben, erklärt sich aus der Tatsache, dass die Nervenfasern meist ziemlich intakt die Geschwulst passieren und nur eine Kompression durch das Fibrom erleiden.» D'après *Lewis* et *Dean,* les neurinomes périphériques ne donneraient que des troubles de la sensibilité, mais jamais de paralysies. Donc absolument imprévisibles sont les symptômes que font les tumeurs des nerfs périphériques, toutes les combinaisons étant possibles. Le diagnostic exact clinique, sans autopsie, de la localisation des tumeurs est en général impossible, à cause de la diversité des localisations et de l'abondance des tumeurs, de l'incertitude et du nombre des symptômes qu'elles causent, et de la participation souvent combinée de toutes les régions du système nerveux.

Les nerfs spinaux le plus souvent atteints seraient: le médian, le cubital, le brachial cutané externe, le crural, le sciatique et le tibial *(Gagel)*, et parmi eux surtout le cubital et le sciatique *(Ratsenhofer)*. Ajoutons-y le radial. De très nombreux cas ont été publiés notamment par: *Laignel-Lavastine, Helsmoortel* et *Thienpont* (neurinomes du plexus brachial), *Wajs* et *Winzberg, Gioja, Wallner* (tumeurs du sciatique), *Schaltenbrand, Sanoste, Parker* (nerf cubital), *German, Berthoud* et *Raymond* (nerf radial), *Mac Donnell* (nerfs intercostaux), *Aegerter* (épaississements neurofibromateux de tous les nerfs périphériques et sympathiques), etc.

Très fréquente est également la participation des racines spinales *(Amacker)*. D'après *Adrian*, les postérieures seraient beaucoup plus souvent atteintes que les antérieures. Il y aurait donc une certaine sélection entre les voies nerveuses *(Goldmann)*. D'après *Ratsenhofer*, la queue de cheval est particulièrement atteinte soit par des tumeurs isolées, soit en chapelet et très nombreuses, en général bien limitées, plutôt petites. Les racines sensibles seraient atteintes six fois plus souvent que les motrices et les tumeurs y sont aussi plus volumineuses. Dans un cas de *Struve*, seules les racines postérieures étaient atteintes, situées tantôt à l'intérieur de la dure-mère, tantôt à l'extérieur. Les tumeurs des racines antérieures seraient plutôt extradurales, celles des racines postérieures seraient plutôt intradurales. Signalons aussi les tumeurs caractéristiques en forme de sablier avec une petite partie intravertébrale et une grosse partie intrathoracique ou intraabdominale, la tige les reliant passant par le trou intervertébral. Elles ont été particulièrement bien étudiées par *Kienboeck* et *Rösler* (elles peuvent exister dans la région des côtes: neurinomes des nerfs intercostaux en partie intrathoraciques et en partie sous-cutanés; également au crâne, partie intracranienne, partie sous-cutanée *(Korbsch)*.

Situées à tous les niveaux de la colonne vertébrale, ces tumeurs font les symptômes les plus variés par action sur les racines elles-mêmes et avant tout sur la moëlle. Les symptômes de compressions varient avec chaque tumeur allant jusqu'à la section complète de la moëlle, en passant par le «Brown-Sequard», avec destruction des différentes voies, etc. Ces tumeurs font également des destructions osseuses, souvent visibles aux rayons X, particulièrement l'agrandissement du trou vertébral. Signalons aussi les nombreux cas de méningiomes solitaires ou multiples, tapissant quelquefois complètement l'intérieur de la dure-mère et faisant égale-

ment des symptômes de compression. La diversité des manifestations tumorales est démontrée par les cas suivants:

Cas de *Chavany, David* et *Thiebaut:* femme de 73 ans atteinte d'une maladie de Recklinghausen, présente une faiblesse des jambes avec paraplégie spastique, des douleurs lombaires, une incontinence d'urine, des troubles de la sensibilité, syndrôme de Brown-Séquard. Toutes les manifestations sont dues à deux petits méningiomes au niveau de D_2. (Voir aussi les cas de *Lindstroem:* neurinome extradural au niveau de la 4e vertèbre lombaire; de *Miller:* compression complète de la moëlle au niveau de L_1; de *Vercelli* et *Ferrero:* neurinome télangiectasique au niveau de D_8 et pénétrant dans le thorax.)

Cas de *Kolomijcev:* femme de 33 ans atteinte d'une maladie de Recklinghausen, et présentant des symptômes découlant de compression de la moëlle épinière: anesthésie des 2e, 3e et 4e doigts droits avec manque de force, atrophie des interosseux et de l'éminence hypothénar droits, démarche spasticoparétique, réflexes tendineux négatifs, Babinski et Oppenheim positifs des deux côtés, troubles des sphincters et hypoesthésie au-dessous du nombril. Une opération pratiquée démontre la présence de très nombreuses tumeurs tout le long de la moëlle épinière, surtout sur les racines postérieures.

Cas de *Amyot Roma:* jeune fille de 19 ans atteinte d'une maladie de Recklinghausen fruste présente tout d'abord une faiblesse des bras, puis varèse des bras et des jambes avec violentes douleurs, enfin tétraplégie spastique avec mouvements automatiques; troubles sphinctériens. Diagnostic clinique: tumeur de la moëlle cervicale. Opération: fibro-gliome méningo-radiculaire sous-dural, comprimant la moëlle cervicale.

De Luca signale une paraplégie spastique due à un neurinome comprimant le conus. L'auteur affirme que le cas est rare, la paraplégie étant peu fréquente dans la neurofibromatose. Mais d'après les observations que j'ai relevées, il me semble au contraire qu'elle est assez fréquente, comme le démontrent d'ailleurs les cas cités plus haut. *Vizioli* et *Tolone* dans un travail publié en 1939 sur les syndrômes neurologiques dans la maladie de Recklinghausen publient 4 cas: 1. tumeur intramédullaire cervicale avec kystes et syringomyélie; 2. neurofibromes multiples de la fosse cérébrale postérieure avec un sarcome du cou; 3. compression de la moëlle par une tumeur; 4. paralysie flasque d'un membre supérieur par sar-

come de l'aisselle. Citons aussi: *Patrikios* (hypotrichose de la nuque avec spina bifida et tétraplégie), *Schüller* et *Uiberall* (méningocèle latérale avec kyste au centre, au niveau des 7e et 8e dorsales), *Jacod* (neurofibromatose cervicale et périphérique avec paralysie des abducteurs du larynx), *Soerensen.*

J'ai dit que la queue de cheval était souvent atteinte, sans parfois beaucoup de symptômes *(Amacker).* Ceci est démontré par les cas de *Alessi:* neurinomes multiples de la queue de cheval avec comme seule manifestation des douleurs sciatiques; et de *Amyot:* femme de 45 ans présentant une scoliose et torsion de la colonne lombaire. Depuis 10 ans, douleurs lombaires avec irradiations dans les jambes où les muscles s'atrophient, absence de troubles sphinctériens et de modifications objectives des sensibilités superficielle et profonde. Opération: neurinomes volumineux de la queue de cheval.

Anthony, à propos de l'étude d'un cas de neurofibromatose périphérique avec syndrôme de Brown-Séquard par compression de la moëlle par une tumeur, dit que sur 200 cas de neurofibromatose, il a trouvé 20 fois des lésions de la moëlle par une tumeur, soit environ dans 10% des cas.

Le diagnostic entre les différents genres de tumeurs est impossible (neurinomes, méningiomes, gliomes, etc.). Signalons simplement cette opinion de *Elsbergh,* que les douleurs radiculaires alliées à la présence d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien parleraient pour la présence de neurinomes. De même les neurinomes se manifesteraient beaucoup plus tard que les méningiomes *(Amacker).* D'après *Elsbergh,* le siège d'un neurinome pourrait être diagnostiqué par la distension des apophyses articulaires, ce qui n'existerait pas quand il s'agit de méningomes. Cet auteur aurait ainsi diagnostiqué 7 fois le siège d'un neurinome spinal sur 11 cas.

2. Nerfs craniens:

Tous, plus ou moins fréquemment, sont susceptibles d'être le siège de tumeurs ou d'infiltrations gliomateuses. Les tumeurs sont ou intra ou extradurales, ou intra ou extracraniennes. Elles siègent volontiers au niveau des orifices osseux qu'elles érodent, ce qui peut être quelquefois diagnostiqué aux rayons X. D'après *Adrian,* le plus atteint serait le pneumogastrique, dans sa partie extradurale, puis le trijumeau. Le nerf optique ne serait jamais atteint, de même qu'on n'aurait jamais pu démontrer une lésion du nerf olfac-

tif, bien qu'on ait constaté une diminution de l'olfaction (même opinion de *Siebner).* Ceci n'est d'ailleurs pas exact, comme je le démontrerai par une ou deux des observations suivantes. Actuellement, il semble que le nerf acoustique est beaucoup plus souvent atteint que le pneumogastrique *(Guillain* et *Lereboulet).*

Les symptômes sont ici aussi extrêmement variés et ne correspondent pas aux lésions des nerfs. *Adrian:* «Zahlreich sind die Fälle in denen die Neurofibrome ebenso wie an den peripheren Nerven, so auch an den Hirnnerven klinisch keine Erscheinungen machten. Im allgemeinen scheinen sie wenig Symptome zu machen, offenbar deshalb, weil der Grad derselben abhängig ist von dem Reiz oder Ausfallserscheinungen, die ihrerseits wieder bedingt sind durch den Grad der Kompression der von dem Fibrom eingeschlossenen Nervenfasern.»

a) *Nerf acoustique:* Il est fréquemment atteint, surtout en dedans du porus acusticus, faisant une usure de l'os reconnaissable quelquefois aux Rayons X. *Kraus* recommande de faire toujours une radiographie des rochers en cas de soupçons. *Casiello* les voit si souvent qu'il considère qu'ils peuvent être le seul symptôme de la maladie de Recklinghausen et en constituer une forme fruste. Ils peuvent être mono ou bilatéraux. D'après *Kino,* ils sont fréquents d'un seul côté, rares des deux. D'après *Henschen,* ils seraient bilatéraux dans 10% des cas, d'après *Cushing* dans 1% seulement. D'après *Kraus* par contre, ils seraient toujours bilatéraux. *Kino* pense que les tumeurs monolatérales sont en général solitaires, tandis que les bilatérales sont accompagnées d'autres lésions, telles que neurinomes d'autres nerfs craniens et des nerfs spinaux, ce qui donne l'image de la neurofibromatose centrale ou généralisée. Elles s'accompagnent volontiers de méningiomes et de proliférations de névroglie *(Henneberg* et *Koch)* dans l'écorce cérébrale et les noyaux centraux. D'après ces auteurs, les tumeurs acoustiques bilatérales révèlent toujours des troubles embryonnaires graves, puisqu'il y a en général des lésions du neurilemme, de la dure-mère et de la névroglie. *Roger* et *Curieux* publient le cas suivant: femme de 28 ans présente les symptômes cliniques de lésions des 6 premiers nerfs craniens et de l'acoustique à gauche; à droite, atrophie optique, surdité, forte douleurs au visage; syndrôme cérébelleux. L'auteur attribue les troubles principaux à la présence de neurinomes du nerf acoustique au niveau de l'angle ponto-cérébelleux, probablement bilatéraux (un cas semblable est

cité par *Schaltenbrand).* Ces tumeurs acoustiques, dans le stade avancé de l'affection, à cause de leur situation, provoquent les symptômes caractéristiques des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. D'après *Perea,* les tumeurs de l'angle sont surtout des neurinomes de l'acoustique, des méningiomes, éventuellement des tumeurs vasculaires ou des métastases. Tel le cas de *Marchand* qui découvre, chez un homme atteint de maladie de Recklinghausen qui présentait un syndrôme ponto-cérébelleux avec en plus cécité et troubles psychiques, une tumeur grosse comme une noix du nerf acoustique gauche, pesant sur le cervelet et la protubérance et faisant en outre une forte hypertension intracranienne avec oedème, ce qui explique l'atrophie du nerf optique et les troubles psychiques. Les tumeurs acoustiques sont aussi mentionnées chez *Ormenod, Guillain* et *Lereboullet, Corino d'Antrade* et *Basow, Beck, Momoli. Roger, Foerster* et *Gagel, Ratsenhofer,* etc.

b) *Nerf olfactif:* Ce n'est qu'en 1940 que *Vernieuwe* et *Schere* ont étudié les tumeurs du bulbe olfactif dans la maladie de Recklinghausen. Ces deux auteurs relèvent qu'il n'est pas connu dans la littérature que ce nerf participe à la maladie. Cependant dans deux cas, ils ont trouvé une gliose fibrillaire très épaisse d'un tractus et d'un bulbe olfactifs, gliose qui tenait le milieu entre des processus néo- et hyperplasique. Dans un 3^{e} cas, ils trouvent une glioblastomatose des bulbes, processus, néoplasique à plusieurs centres. De vraies glioblastoses sont très rares dans les bulbes olfactifs (sur 110 cas de gliomes: aucun). Dans la littérature deux autres cas sont connus: celui de *Pulvers-Stewart:* gliome d'un bulbe olfactif et épendymone d'un ventricule latéral, et celui de *Chiari:* infiltration néoplasique d'un bulbe olfactif par un gliome de voisinage (frontal). Cependant *Molter* dans sa thèse de 1920 a trouvé un neurofibrome typique du nerf olfactif.

c) *Nerf optique: Adrian* nie la participation du nerf optique à la neurofibromatose. Les symptômes oculaires qu'il a constatés sont attribués avant tout à l'hypertension intra-cranienne. Et cependant, je possède de nombreuses observations de la participation de ce nerf à la maladie. Par exemple: *Davis, Frederick, Allison* publient le cas d'un enfant de 7 ans opéré pour tumeur du nerf optique; il meurt 4 ans plus tard avec des symptômes de tumeur cérébrale; l'autopsie révèle une neurofibromatose plexiforme de l'orbite avec épaississement et gonflement de tous les nerfs; gliomatose de la partie intracranienne des 2 nerfs optiques, du

chiasma, du thalamus et gliome du lobe temporal. *Rosendahl* publie en 1938, 3 cas d'atrophie du nerf optique avec éléphantiasis du visage du même côté. Il révèle les observations de *Busch* et *Christiansen* concernant deux cas d'oligodendrogliome du nerf optique avec élargissement du foramen opticus. Dans le cas de *Goldstein* et *Wexler,* il s'agit d'un spongioneuroblastome, sans symptômes cliniques. En 1941, *Goldmann* et *Grünthal* publient le cas d'un enfant de 5 ans présentant une tumeur du nerf optique considérée comme une prolifération fibromateuse des leptoméninges avec débuts de formation de méningiome; en outre prolifération gliomateuse dans le nerf optique atrophié et dans la tumeur méningée. Un neurinome de ce nerf est mentionné par *Takaji* et *Morija;* des atrophies par *Rosendahl, Fuchs,* un neurinome de la rétine par *Pieck.*

d) *Autres nerfs craniens:* Ceux-ci également atteints font des symptômes plus ou moins prononcés. Les tumeurs seraient en général moins volumineuses que celles de l'acoustique *(Schneider).* Après le 8e, le plus atteint serait le trijumeau, particulièrement ses branches sensibles, et surtout la première. En effet, depuis longtemps sont connus et mentionnés les névromes plexiformes des paupières et des orbites. Ses plus petites ramifications intraoculaires peuvent être le siège de tumeurs, ce qui conduit aux lésions les plus diverses (épaississement des nerfs ciliaires, proliférations fibromateuses ou de cellules gliales dans les nerfs ciliaires, etc.). *Soriano* cite deux cas de neurofibromes de la paupière supérieure provenant du nerf supraorbitalis, avec diffusion dans le tarse (de même *Kojima* et *Koku, Pavisi), Marin-Amat* publie un neurome plexiforme de l'orbite, de la paupière supérieure et de la région temporale gauche, d'origine congénitale (grosse mandarine dans la paupière). *Phelan* cite un cas de neurofibrome du nerf nasociliaire ressemblant à un kyste de Meibomius. Citons aussi *Savitch, Roger, Beck, Peusquens, Schneider Momoli,* etc. Les névralgies du trijumeau existent mais sont rares. Citons *Scorf* qui publie trois cas de maladie de Recklinghausen avec pseudonévralgies du trijumeau, dues dans le 1er cas à une tumeur du ganglion de Gasser, dans le 2e à un carcinome du bord de la langue et dans le 3e à un neurinome de la région du maxillaire inférieur.

Contrairement à ce que pense *Adrian,* le vague serait rarement atteint d'après *Siebner.* Cet auteur cite un cas de neurofibrome du vague dans la région du cou, de la grosseur d'un œuf d'oie et pro-

voquant des étouffements, de la toux, une accélération du pouls, obligeant à l'intervention chirurgicale. Citons aussi *Beck, Mac Donnell, Serafini, Sinakevic.*

Le facial est moins souvent mentionné. En 1937, *Ohnisi Yosigaru* signale un cas de neurinome de la partie descendante du facial chez un homme de 25 ans, avec paralysie faciale, diminution de l'acuité auditive et otorrhée. De tels cas sont aussi publiés par *Savitch* et par *Roger* («Ophtalmoplégie droite et paralysie facio — cochléo — vestibulaire gauche par neurofibromatose centrale et périphérique).»

Comme neurofibrome isolé, citons un neurofibrome de l'hypoglosse, trouvé par *Friedmann,* ce qui est très rare. Plus souvent nous trouvons une combinaison de lésions de plusieurs nerfs crâniens, alliées à des lésions du système nerveux périphérique ou central. Tel le cas de *Momoli* qui présente des troubles de l'équilibre, de la surdité, un Romberg, une parèse du facial, de l'aphonie, etc., troubles dus à de petites tumeurs de la dure-mère, du nerf optique, des deux nerfs acoustiques, des deux trijumeaux, de l'oculo-moteur commun, un épaississement du ganglion de Gasser, enfin des tumeurs de la moëlle épinière et du plexus cœliaque. Dans le cas de *Beck,* à côté de nombreuses autres malformations, il y a atteinte à gauche du vague et du glosso-pharyngien, à droite de l'oculo-moteur commun, du pathétique et du trijumeau. Dans un cas de *Foerster* et *Gagel:* neurinomes bilatéraux de l'acoustique, de l'oculo-moteur externe gauche et de la première racine cervicale, neurinome central de la moëlle allongée, petits amas de cellules gliales dans tout le cerveau, formations angiomateuses et méningiomes de la dure-mère. Chez *Peusquens:* à droite, les nerfs V et VI sont épaissis, à gauche, les VII^{e}, VIII^{e} et XII^{e}.

Remarquable est le fait que sur 250 cas publiés, je n'ai que rarement trouvé mentionné une tumeur du glosso-pharyngien et jamais du spinal. Ce XI^{e} nerf est partout passé sous silence. Ils existent probablement, mais sont fort rares.

3. *Nerfs sympathiques:*

Ils participent aussi à la maladie. *Diebold* dans un travail sur ce sujet, signale que les neurinomes du sympathique du cou, par exemple, sont très rares et qu'il n'y en aurait qu'une observation au Japon. J'en ai trouvé d'autres cas chez *Sorkin, Amano.* En 1938, *Carrière* et *Huriz* publient un cas de tumeur intrathoracique venant

du sympathique (fibroganglioneurome) chez une femme de 62 ans, souffrant de maladie de Recklinghausen. Ces ganglioneuromes sont fréquents le long du sympathique du cou, de la poitrine, le long de la colonne vertébrale, sur le plexus cœliaque, le mésentère, le plexus suprarénal. Ce sont des tumeurs bénignes, encapsulées, en général solitaires, pouvant présenter dans la cage thoracique, comme les neurinomes, la forme en «sablier». *Kienboeck* et *Rösler* affirment qu'ils sont rarement alliés à la neurofibromatose généralisée. Quelques exemples sont cependant connus: ceux de *de Quervain* et *Friedrich* (cités d'après *Kienboeck*). Signalons aussi les tumeurs de la moëlle surrénalienne partant du sympathique *(Freund)*.

4. *Système nerveux central:*

Sa participation est fréquente. Très variables sont les manifestations histologiques (neurinomes, gliomes, méningiomes, astrocytomes, amas de grosses cellules, gliose diffuse, etc.), et cliniques, depuis les symptômes les plus frustes jusqu'à la simulation complète d'un syndrôme quelconque bien déterminé. Presque toutes les maladies nerveuses peuvent être simulées par la maladie de Recklinghausen. Les combinaisons les plus invraisemblables sont possibles, l'affection pouvant se manifester au même moment à tous les étages du système nerveux. L'explication des symptômes ne peut souvent être qu'approximative et seule l'autopsie donne une certitude dans cette affection déroutante. La neurofibromatose centrale peut se manifester à tout âge, avec prédilection cependant pour l'âge mûr. En effet, *Barcaglia*, à propos d'un enfant aveugle à 15 mois et présentant à $4^1/_2$ ans, une tumeur du cervelet alliée à une neurofibromatose périphérique, affirme que le cas est exceptionnel et que la neurofibromatose centrale est rare chez l'enfant.

Assez souvent l'affection évolue sous les signes d'une tumeur cérébrale quelconque avec signes d'hypertension bien caractérisée. Tel par exemple le cas de *Mosbacher:* jeune fille de 19 ans, taches brunes et tumeurs cutanées; céphalées, vertiges et vomissements; papilles de stase; elle meurt de paralysie respiratoire; à l'autopsie: gros gliome du lobe frontal droit. (La même image est citée aussi par *Hoerner, Corino d'Antrade, Basow* et d'autres.) Intéressant est également le cas de *Foerster* et *Gagel*, dont on serait tenté d'attribuer les symptômes à de l'hypertension cérébrale ou à de l'œdème et qui sont simplement dus à une Schwannose diffuse: fille

de 11 ans; céphalées périodiques, fatigue, vomissements, diminution de l'acuité visuelle, surdité légère; névrite optique bilatérale; expression diplomatique du visage, amimie complète, crises de rire et de larmes, mastication lente; démarche lente, tendance à tomber à gauche; bras rigides des deux côtés; réflexes vifs; zone d'hyperesthésie à gauche. Relevons ici particulièrement les troubles de la mimique, la raideur, la lenteur des mouvements qui le rapprochent du syndrôme parkinsonien. Chez un malade de *Babonneix*, les symptômes rappellent étrangement ceux de la chorée de Syndenham. *Savitch* et *Ley* publient un cas de myoclonies palato-pharyngo-laryngées au cours d'un neurinome de la région latéro-bulbaire. *Pracheropulo* signale un neurinome solitaire au milieu du tissu cérébral, loins des troncs nerveux importants. *Osman Mazhar* et *Ihsan Chukri:* cas de maladie de Recklinghausen simulant le tableau clinique de la paralysie générale. L'image de la sclérose en plaques a été aussi décrite, par exemple par *Leers,* chez deux jumelles de 15 ans (l'auteur ne sait s'il s'agit uniquement d'une neurofibromatose centrale ou s'il y a concomittance des deux affections); celle de la syringomyélie par *Slonimskaja* et par *Martz.*

Kulkow attire l'attention sur la combinaison de la neurofibromatose avec l'épilepsie (les épileptiques auraient souvent des lésions cutanées telles que taches, que l'auteur considère comme des cas de neurofibromatose larvée). Il en conclut que l'épilepsie est due à une lésion embryonnaire de l'ectoderme, comme la neurofibromatose.

Peusquens signale un cas de neurofibromatosis universalis évoluant sous le tableau de la sclérose latérale amyotrophique: la musculature du bras droit est atrophiée et la force en est diminuée; il est en adduction, la main est en flexion, les doigts repliés dans la paume. La jambe droite est raide et la force en est diminuée; la marche est difficile; les réflexes patellaires sont vifs, le Babinski est négatif, les réflexes abdominaux absents; sensibilité intacte. Puis la maladie progressant, le bras droit est immobile ainsi que la jambe droite où l'abduction et la rotation sont impossibles; le côté gauche commence aussi à faiblir, le Babinski devient + des 2 côtés.

Autopsie: tumeur en choux-fleur autour du nerf optique, tumeur dans le méat acoustique, épaississement tumoral du bulbe, épaississement des VI^{e}, VII^{e}, VIII^{e} et XII^{e} nerfs; asymétrie du cervelet; toute la moëlle cervicale est épaissie et la dure-mère est

collée à cet endroit; petites tumeurs comprimant la moëlle dorsale, lombaire et la queue de cheval; tumeurs le long des nerfs de la jambe droite, surtout du sciatique.

Le cas est fort rare, et seul *Zinna* (1938) en a décrit un semblable.

5. *Observation personnelle:*

Chez notre malade, nous assistons depuis plusieurs années à l'éclosion et à la progression de divers symptômes neurologiques. En 1925 déjà, la patiente fait une paralysie brusque des membres que le médecin traitant attribue à une lésion vasculaire, ce qui est fort possible et fort probable (je rappelle que la sclérose des vaisseaux avec petites thromboses n'est pas une rareté dans cette maladie). Puis lentement se développent des troubles du système moteur avant tout, particulièrement dans le bras droit et la jambe gauche, une faiblesse légère s'installe dans la jambe, alliée à une rigidité entraînant des troubles de la marche et aboutissant finalement à une impotence complète de la jambe gauche. Celle-ci est actuellement en flexion, complètement rigide, immobile, les muscles fortement hypertoniques et contracturés. Le pied est en équinisme, la voûte plantaire est trop accentuée, la rotule est attirée en haut par le quadriceps contracturé. La jambe droite est également atteinte, mais plus parcimonieusement. Même phénomène dans le bras droit: en adduction, le coude fléchi à angle droit, la main en flexion et les doigts tendus fléchis dans la paume, quelques mouvements sont encore possibles (pronation), tous les autres étant impossibles ou très douloureux; rigidité considérable, hypertonie musculaire. Le bras gauche également atteint est encore relativement mobile et utilisable. Grosse hyperréflexie particulièrement dans la jambe droite. Babinski + à droite et à gauche. Absence de réflexes abdominaux. La démarche au début atactique et spastique est maintenant abolie. Notons aussi une atrophie musculaire générale particulièrement des muscles du tronc et des interosseux de la main droite. Au point de vue de la sensibilité: douleurs violentes, en crises, particulièrement dans la jambe gauche, le bras droit, le dos, la nuque, apparaissant soit spontanément, soit à l'occasion de certains mouvements. A part cela, troubles des 4 sensibilités, nets, mais difficilement limitables, d'ailleurs fort variables, aux deux jambes, au bras droit, au flanc droit et à différents endroits du tronc. Troulbes de la miction. Ajoutons-y la parèse de l'oculo-

moteur externe gauche, la ptose de la paupière et le nystagmus et avouons que nous avons un tableau fort riche et fort troublant. Un tel ensemble de symptômes, un peu déconcertant, a été rarement décrit et je n'ai pas trouvé, malgré mes recherches, un cas absolument superposable. Ces cas suivants me semblent cependant offrir une certaine analogie.

Cas de *Immermann* (No. 1): neurofibromatose périphérique; ptose de la paupière; acuité visuelle de l'œil gauche = 0; ataxie, marche impossible; le malade est couché sur le côté gauche, les genoux en flexion, complètement rigides; quelques légers mouvements sont encore possibles. Autopsie: la dure-mère dans son ensemble est épaissie et présente des masses tumorales le long du sinus longitudinal, du lobe frontal et du lobe occipital qui compriment le cerveau; tumeurs des nerfs craniens, du plexus ventriculaire droit, tumeur gliale aux environs du noyau caudé droit.

Cas de *Immermann* (No. 2): paralysie de la paupière supérieure droite et paralysie des muscles de l'œil; force des membres diminuée; démarche spastique, atactique, titubante; rigidité progressive de la musculature; Rombert +; mauvaise coordination, anesthésie de la peau de l'avant-bras droit; troubles de la sensibilité thermique au-dessous du 3^{e} segment cervical; Babinski + des deux côtés, vertiges. Progression lente des symptômes. Autopsie: la face interne de la dure-mère est couverte de tumeurs qui pénètrent assez profondément dans le cerveau et le cervelet; tumeurs des racines craniennes, tumeurs dure-mériennes tout près de l'hypophyse, neurinomes de la moëlle épinière et des racines spinales (queue de cheval surtout).

Dans un cas de *Ratsenhofer:* la démarche titubante, la tendance à tomber à gauche (notre patiente a également présenté ce symptôme), la faiblesse et de légers spasmes de la jambe, le Babinski positif à gauche, sont dus probablement à des tumeurs des angles ponto-cérébelleux. L'autopsie révèle également la présence de tumeurs des racines spinales, notamment de la queue de cheval.

Cas de *Rickmann:* Aphasie motrice, hémianopsie, troubles de la sensibilité du trijumeau, raideur du bras droit avec tremor des doigts; hyperréflexie, Babinski + à droite, réflexes ventraux négatifs. Autopsie: méningiomes et neurinomes de la moëlle et des racines postérieures.

Citons enfin le cas de *Pewsquens* évoluant sous l'image de la sclérose latérale amyotrophique et dont j'ai déjà parlé plus haut.

Si chacun de ces cas contient l'un ou plusieurs des symptômes observés chez notre patiente, aucun ne lui est absolument assimilable. Il est d'ailleurs difficile d'attribuer à chaque symptôme sa cause exacte, à cause précisément de la richesse des légions simultanées possibles. La raideur des jambes et les troubles de la marche sont par exemple dus dans le cas de *Schneider* à des neurinomes périphériques, dans celui de *Ratsenhofer* probablement à une lésion cérébelleuse (mais il y a aussi des tumeurs des racines qui pourraient donner ce symptôme), dans celui de *Rickmann* uniquement à des lésions de la moëlle épinière.

Si l'image de notre malade offre des ressemblances frappantes avec certaines affections neurologiques bien déterminées, de nouveau la superposition n'est pas complètement possible. Sa ressemblance avec le cas de *Peusquens* est frappante et nous serions tentés de la considérer comme une pseudosclérose latérale amyotrophique. Dans les deux cas, nous trouvons une diminution de la force des membres, une raideur du bras en adduction et en flexion, des doigts en griffes, une raideur de la jambe, des troubles de la marche, une hyperréflexie, un Babinski + et même une ptose de la paupière. Par contre, chez *Peusquens,* la sensibilité est intacte. D'autre part, dans notre cas, les atrophies musculaires, symptôme essentiel de la sclérose latérale amyotrophique, si elle est nettement présente, est plutôt à attribuer à la cachexie générale qu'à des lésions nerveuses, à part peut-être l'atrophie des interosseux de la main droite.

De même, frappante est la ressemblance avec la sclérose en plaques. Mais notre patiente ne montre ni tremor intentionnel, ni troubles de la voix, ni symptômes oculaires prononcés, etc. Nous pourrions ajouter que ces symptômes ne sont pas indispensables au diagnostic de la sclérose en plaques, mais alors toutes les comparaisons deviennent possibles et admissibles.

Nous pensons que les troubles moteurs doivent être rapportés avant tout à des lésions des voies pyramidales. La spasticité, la raideur, l'hyperréflexie, le Babinski +, l'absence de réflexes abdominaux, les contractures sont des symptômes typiques des lésions de ces voies. Celles-ci peuvent être, dans le cas particulier, lésées soit directement par des tumeurs ou autres processus anatomopathologiques siégeant dans la moëlle ou même plus haut, soit indirectement par compression de tumeurs des racines spinales ou des méninges. La localisation des troubles surtout dans la jambe

gauche et le bras droit me font admettre avant tout la présence de tumeurs des racines spinales ou des lésions de la moëlle dans les régions cervicale et lombaire. Il n'est pas exclu que la moëlle dorsale soit aussi atteinte, les mouvements du tronc étant également parétiques. Les contractures peuvent être la conséquence de lésions pyramidales, mais peuvent appartenir aussi au syndrôme extrapyramidal, particulièrement quand elles sont alliées à la rigidité musculaire, comme dans notre cas. La position du bras et de la jambe se retrouvent justement dans les lésions des voies extrapyramidales. Faut-il en conclure que dans notre cas, il y a aussi lésions de ces voies, soit par une tumeur, soit par des amas cellulaires, etc.? Ou alors, concomittance de lésions pyramidales et extrapyramidales, ce qui est fort possible? Pour le système moteur, il est donc difficile de conclure exactement. Je suis enclin à admettre avant tout des lésions médullaires, à cause des troubles de la sensibilité. Les douleurs spontanées pourraient être attribuées à des neurinomes périphériques des nerfs sensibles, mais il est reconnu que ces tumeurs ne font en général que peu de symptômes. En conséquence il ne paraît plus raisonnable d'attribuer ces douleurs à des tumeurs des racines spinales postérieures dont les lésions sont éminemment douloureuses. La localisation exacte est impossible, mais elles existent certainement au niveau de la moëlle cervicale et lombaire, probablement aussi au niveau de la moëlle dorsale (douleurs abdominales ou dorsales subites). La partie tout inférieure de la moëlle et la queue de cheval participent également comme en témoignent les troubles des sphincters. Il n'est pas exclu que les nerfs périphériques profonds soient aussi atteints et je serais tenté de leur attribuer les douleurs provoquées avant tout par les mouvements. La cause des troubles de la sensibilité superficielle constatés aux jambes, au bras et au flanc droit sont difficilement localisables. Ici encore j'accuse des tumeurs des racines postérieures.

Les nerfs craniens ne paraissent pas atteints, ce qui d'ailleurs n'exclut pas la présence de neurinomes sur leur trajet, de même que le système végétatif.

Il sera intéressant de vérifier un jour ce diagnostic bien approximatif par l'autopsie qui peut nous réserver bien des surprises et qui seule a quelque valeur.

Le syndrôme neurologique que présente notre malade est sinon rare, du moins assez particulier, je dirai original, pour qu'il

vaille la peine d'être publié. Si la participation des racines spinales, des voies pyramidales, des nerfs périphériques est fréquente dans la maladie de Recklinghausen, celle des voies extrapyramidales l'est beaucoup moins, et la réunion de lésions des deux systèmes, encore plus rare. Dignement encadré par les troubles cutanés, endoctriniens et osseux, il constitue un cas remarquable de maladie de Recklinghausen.

SYSTÈME OSSEUX.

Fréquents et intéressants sont aussi les troubles de ce système dans la neurofibromatose. J'ai dit intéressants, parce que, comme il s'agit de manifestations atteignant des organes qui dérivent du mésoderme, la participation de ce feuillet à l'affection se pose avec acuité et que, d'autre part, leur fréquence et leur importance jouent un rôle diagnostique et pronostique évident. En effet, d'après *Gougerot* et *Meyer-Heine,* si on trouve en général les troubles osseux dans les cas de neurofibromatose généralisée, souvent on les trouve associés dans les formes frustes aux taches cutanées, ou même ils peuvent exister seuls (important au point de vue des recherches sur l'hérédité de l'affection).

D'après *Pliegel* (cité d'après *Gerdsen),* ils se répartissent comme suit:

1. Défects et formation de fentes (os longs, côtes, vertèbres).
2. Hypertrophies partielles, atrophies, usures, surtout des os du crâne, en général accompagnées de neuromes plexiformes.
3. Exostoses, quelquefois symétriques.
4. Retards de croissance ou croissance gigantesque.
5. Courbure de la colonne vertébrale et des os longs (scoliose, malacie).
6. Troubles structurels des os, tels que foyers de condensation ou de porose (ostitits fibrosa).

En réalité, ils seraient encore beaucoup plus nombreux et variés *(Kienboeck* et *Rösler),* comme le démontrent d'ailleurs les quelques cas suivants: absence des sinus maxillaire et frontal à gauche *(Korn* 1932), luxation spontanée de la hanche, déformation du bassin et du fémur, synostose fémoro-patellaire, raréfaction de la matière osseuse, os kystiques *(Christophe* 1933), coexistence de maladies de Recklinghausen et de Paget *(Austragesilo* 1931), vertèbres poreuses, en partie cassées faisant une myélite transversale

complète *(Miller* 1936), ouverture du canal lombaire *(Chinaglia* 1936), élargissement de la selle turcique, du trou optique et du canal acoustique *(Farberow* 1936, *Hartmann* 1934), absence d'ossification de la métaphyse des os longs *(Pellegrini* 1933), cyphoscoliose, scapula allata, déformation des 2 derniers métacarpiens *(Radovici, Papazian, Florescu* 1939), troubles hypertrophiques et atrophiques de l'occipital et du pariétal *(d'Antona* et *Liesch* 1939), neurinome de la moëlle osseuse de l'humerus, partant d'un nerf accompagnant les vaisseaux *(Gross, Bailey* 1940), raréfaction osseuse du crâne *(Rosendahl* 1938), développement exagéré des extrémités supérieures *(Riml* 1937), pseudarthrose congénitale de la jambe *(Ducroquet* et *Cottard* 1939) etc.

Colonne vertébrale:

La scoliose est extrêmement fréquente dans la maladie de Recklinghausen. Elle en est devenue un des signes classiques, important pour le diagnostic différentiel. *Adrian* estimait qu'on la trouvait dans 7% des cas, *Stalmann* la voie dans 43%. Le moment de son apparition est variable. *Grenet, Ducroquet* et *Mace* pensent qu'elle peut être ou congénitale ou acquise. *Vigano* par contre croit qu'elle n'est pas congénitale et qu'elle se développe seulement après les manifestations cutanées, contrairement à *Michaelis* qui, lui, l'a rencontrée bien avant les dites manifestations et qui estime qu'elle apparaît en général pendant les 10 premières années de la vie, mais qu'enfin il n'y a pas de règles; il en a rencontré un cas par exemple à 47 ans. Chez notre malade, elle est apparue au moment de la puberté pour s'accentuer ensuite très progressivement et très lentement. Elle est surtout marquée au niveau de la moëlle dorsale, comme c'est d'ailleurs le plus souvent le cas. Remarquable est le fait que la scoliose est plus accentuée que la cyphose, alors qu'en général se produit le contraire *(Michaelis);* cette forte scoliose explique la déformation du thorax (côtes et sternum), mais ne semble pas avoir d'autres conséquences.

La cause de la cyphoscoliose a été recherchée dans les domaines les plus différents. On a par exemple invoqué l'effet d'un traumatisme, ce qui semble d'ailleurs assez invraisemblable. Le traumatisme peut tout au plus jouer un rôle déclanchant ou accélérant *(Gerdsen).* Elle pourrait être due aussi à une compression ou à une lésion des vertèbres par une tumeur extraosseuse *(Michaelis),* ce qui doit être fort rare. *Noorgard Flemming* l'explique par la pré-

sence de neurofibromes dans le périoste ou éventuellement par des troubles de la croissance des os dus à des lésions circulatoires ou à des neurofibromes de la zone de croissance. D'après *Vigano,* il s'agirait d'une sorte d'ostéomalacie due à un trophisme nerveux déficient. Le trouble primaire ne serait pas dans l'os lui-même, mais dans les nerfs. *Lehmann* et *Brooks* sont aussi d'avis que les troubles osseux sont dus à des neurinomes des branches nerveuses intraosseuses. *Pellegrini* l'attribue à des troubles endocrino-sympathiques. Dans un cas de *Amyot,* cet auteur attribue la scoliose à une atrophie osseuse d'origine inconnue, alliée à la tension des muscles lombaires et dorsaux. D'après *Pick,* il s'agirait simplement d'une maladie osseuse propre, indépendante, d'origine encore inconnue. *Adrian* invoque une espèce d'ostéomalacie, quelquefois tellement considérable que les vertèbres pourraient être coupées au couteau, ce qui a fait dire à *Hoisnard* qu'il s'agissait d'une «cachexie osseuse». La mauvaise position due à la faiblesse musculaire résultant de la neurofibromatose, jouerait également un rôle à la longue *(Stalmann).* Enfin, *Kienboeck* a attiré l'attention sur les relations de notre affection avec le rachitisme. Bref, toutes ces choses peuvent jouer un rôle; il semble même que plusieurs causes ensemble soient responsables de ce symptôme.

Dans notre cas, toutes les hypothèses ci-dessus sont également applicables. Il n'est par exemple pas exclu que la cachexie prononcée et l'atrophie des muscles lombaires et dorsaux n'aient entraîné une position anormale de la malade et à la longue, une déformation, de la colonne. Notons cependant que la scoliose a commencé avant 20 ans, alors que les atrophies musculaires semblent s'être produites seulement depuis quelques années. De même la présence probable de tumeurs le long de la moëlle épinière a-t-elle peut-être entraîné des troubles trophiques avec ostéoporose des vertèbres et de là une scoliose? Ou bien, en reprenant l'anamnèse et en considérant certaines particularités constitutionnelles de notre malade, ne pourrait-on pas invoquer l'effet du rachitisme? Une autre cause me paraît cependant plus plausible. En effet, le moment de son apparition est frappant: puberté, époque de fort travail des glandes endocrines, particulièrement des ovaires. Puis lent développement au cours des années suivantes, pendant lesquelles la malade présente un ensemble de troubles endocriniens imputables avant tout aux ovaires. Il y a probablement des relations entre ces troubles et la scoliose. En effet, l'ostéomalacie n'est-elle pas en re-

lations étroites avec les ovaires? Témoin en soit le fait, mal expliqué il est vrai, que dans certains cas graves d'ostéomalacie, seule la castration peut amener une certaine amélioration. Je suis tenté de conclure que dans notre cas, les troubles ovariens ont entraîné une certaine «ostéomalacie» des vertèbres, d'où en est résultée la cyphoscoliose. Une chose m'ennuie cependant, c'est que depuis la ménopause précoce, castration physiologique, la scoliose au lieu de s'arrêter, a encore progressé. Ceci peut être dû au fait que le processus en cause dans les vertèbres est tellement avancé, qu'il n'y a plus de retour possible à la normale.

D'autre part, il n'est pas exclu que les troubles ovariens ne soient liés à d'autres lésions des glandes endocrines, telles que l'hypophyse, la thyroïde et les parathyroïdes, par exemple, qui toutes jouent un rôle dans le développement du système osseux. La parathyroïde notamment peut être lésée dans la maladie de Recklinghausen. Témoin le cas de *Chinaglia* où le calcium sanguin est fortement augmenté et le phosphore diminué. L'auteur hésite cependant à établir une relation entre la neurofibromatose et la dysfonction parathyroïdienne. *Gougerot* signale une maladie de Paget chez la mère d'un neurofibromateux. De même *Austragesilo* décrit la coexistence des deux affections chez un même malade. A l'appui de cette théorie qui invoque les troubles du métabolisme du calcium sous influence endocrinienne, comme cause des lésions osseuses de la neurofibromatose, nous pourrions invoquer les quelques cas décrits de pseudarthrose ou de retard de consolidation de fractures. Si *Ducroquet* et *Cottard* ont décrit une pseudarthrose congénitale, celle-ci a été acquise dans les cas de *Premmert, Stalmann,* etc. Un retard considérable de consolidation a été décrit pas *Ottolian*. Ajoutons-y les cas courants de décalcification, aboutissant à des fractures spontanées des os des membres ou des vertèbres. Nous retrouvons aussi cette décalcification des vertèbres dans notre cas. Par contre le calcium et le phosphore sanguins sont normaux et nous n'avons pas de preuves de lésions des parathyroïdes. Bref, il est difficile de conclure et nous laissons la question ouverte.

A part la cyphoscoliose et la décalcification notons encore, dans notre cas, la soudure de plusieurs vertèbres formant un bloc et la présence d'ostéophytes rappelant une spondylose déformante. Bien que non mentionnée dans la monographie de *Kienboeck* et *Rösler,* la soudure de plusieurs vertèbres a déjà été décrite, notamment par *Amyot* et *Wulfften*. Mais chez le malade de cet auteur, contraire-

ment à notre cas, les vertèbres soudées sont hypercalcifiées. Je n'ai trouvé nulle par mention de soudure des vertèbres, alliée à une décalcification. D'autre part, si la présence d'ostéophytes dans la neurofibromatose a été décrite notamment sur les os des membres, je ne les ai pas trouvés mentionnés sur les vertèbres.

Cage thoracique:

Les 6e, 7e et 8e côtes sont tordues, étroites, présentant des défects osseux. Je retrouve un cas semblable chez *Gougerot-Heine:* défects osseux du sternum et des 6e, 7e et 8e côtes, avec ostéophytes dus à du tissu neurofibromateux. Dans notre cas également, il s'agit vraisemblablement de neurofibromes des nerfs intercostaux faisant une usure des côtes.

Os du crâne:

Fréquentes et nombreuses sont aussi les malformations et lésions osseuses acquises du crâne. Elles consistent avant tout en défects, atrophies et hypertrophies. Remarquable est le fait qu'elles s'accompagnent souvent de formations tumorales des tissus mous, particulièrement de proliférations éléphantiasiques *(Uffenorde, Rosendahl, Korn, Guzmann,* etc.). Notre patiente présente uniquement un agrandissement modeste de la selle turcique, dont les contours sont flous, une érosion et décalcification des processus clinoïdes antérieurs et postérieurs. La selle turcique mesure 16 mm sur 11 de profondeur (dimensions normales d'après *Schuller*: 10—14,5 pour la longeur, 5—11 pour la profondeur), en sorte que cet agrandissement est fort modeste, je dirais même inexistant, d'autant plus que le crâne est déjà volumineux. Par contre le flou des contours et les lésions des processus clinoïdes révèlent un processus anormal. Faut-il l'attribuer sans autre comme *Hoeckstra* ou *Leibkind,* ou comme *Vogt,* à une tumeur hypophysaire? Mais *Szondi, Kennedy* et *Miskolczy* rencontrent chez la plupart de leurs malades un agrandissement de la selle sans lésions pathologiques de la glande (de même *Stanke, Winkelbauer).* L'hypophyse participe souvent à la neurofibromatose comme le démontrent les nombreux cas d'acromégalie, de dystrophie adiposo-génitale ou même de maladie de Cushing, décrits dans la littérature. Malheureusement le matériel anatomo-pathologique recueilli est tellement pauvre, qu'il n'a pas permis de tirer une conclusion sur les lésions anatomiques de la glande. Si quelquefois des lésions histologiques ont été constatées dans une hypophyse de grandeur normale, un grandissement de la

glande a été rarement vu (*Monselise, Mosse* et *Cavalie*), en sorte qu'il s'agirait plutôt de troubles fonctionnels. Cependant *Touraine* et *Solente*, à propos d'un cas de neurofibromatose, avec syndrôme adiposo-génital, hypertélorisme et état dysphagique chez une fille de 6 ans, avec selle turcique augmentée, conclut à une gliose probable de l'hypophyse agrandie (pas d'autopsie). *Castro Aloysio* publie un cas de tumeur intrasellaire, avec acromégalie et neurofibromatose et conclut que l'agrandissement de la selle n'est pas seulement dû à l'hypertension intracranienne.

En conclusion, nous pensons aussi que dans de rares cas, l'agrandissement de la selle turcique peut être dû à une tumeur ou à un accroissement diffus de l'hypophyse, mais qu'en général, un autre processus plus simple entre en jeu. Dans notre cas, par exemple, s'il est fort probable que l'hypophyse participe à l'affection, disons fonctionnellement, rien ne nous prouve qu'il y a agrandissement de cette glande, la selle turcique étant de dimensions encore à peu près normales. L'usure des processus clinoïdes pourrait être attribuée à des neurinomes des nerfs craniens, de l'oculomoteur externe gauche, par exemple. Mais n'oublions pas que les lésions de ce nerf sont probablement congénitales. Nous croyons, comme *Winkelbauer*, qu'il s'agit avant tout de lésions osseuses par hypertension intracranienne. Ecoutons cet auteur: «Für manche Fälle ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, darin nur den Effekt eines lokalen, langsam wirkenden Hirndrucks zu sehen, dessen Ursache in der Erkrankung des Cerebrums selbst zu suchen ist.»

SYSTÈME ENDOCRINIEN.

Depuis quelques années, l'attention des auteurs s'est portée spécialement sur les relations existant entre la neurofibromatose et les troubles des glandes endocrines. Celles-ci sont en effet fréquemment atteintes, et de façon fort variable, tant en quantité qu'en qualité. A peine effleurée par les auteurs anciens, la question a été bien étudiée par *Siemens, Mosbacher, Starck*, etc. Remarquable est le fait que, malgré des symptômes prononcés, les glandes ne présentent aucun trouble anatomique, en sorte que souvent il s'agit uniquement de troubles fonctionnels. D'après *Starck*, trois processus sont possibles:

1. Tumeurs des glandes endocrines ou de leur voisinage amenant une lésion de la glande par compression.

2. Troubles fonctionnels sans lésions anatomiques. Démonstratifs sont les cas où les troubles endocriniens passent d'une glande à l'autre, régressent, augmentent, etc.
3. Lésions histologiques encore mal connues.

Au niveau de l'hypophyse par exemple, glande la plus fréquemment atteinte, ont été décrits: des adénomes ou autres tumeurs intrasellaires, des augmentations diffuses de volume, des compressions par tumeurs de voisinage *(Rockliffe* et *Pearson, Adie),* des lésions histologiques telles que prolifération de cellules acidophiles, richesse en colloïdes, territoires pigmentés *(Wallner). Peter* rend attentif au fait que les cas d'acromégalie sont plus fréquents que les cas de dystrophie adiposo-génitale. Dans un cas de *Rusakowa,* il y a en même temps acromégalie et dystrophie adiposo-génitale, avec Wa +. *Stillschweig* attribue aussi à l'hypophyse les nombreux cas d'éléphantiasis et l'ostéomalacie. Le diabète insipide, les cas de nanisme, de gigantisme, de troubles du métabolisme de l'eau, des hydrates de carbone, etc., ont aussi été décrits, de même qu'un syndrôme surrénalo-hypophysaire. Les surrénales participent moins souvent que l'hypophyse. On a cependant décrit un agrandissement de ces glandes *(Chauffard* et *Ramond),* une sclérose *(Vignolo* et *Lutati),* une tumeur chromaffine *(Kawashima, Rosenthal* et *Willis),* un paragangliome *(Mootz).* On a voulu leur attribuer un rôle dans les troubles de pigmentation (les cas de maladie d'Addison concomittants à la neurofibromatose sont connus), mais le matériel d'observation trop petit ne permet pas encore de tirer une conclusion (effets de l'adrénaline = *Zondeck).* La thyroïde est rarement atteinte, mais des syndrômes de Basedow et des myxœdèmes ont été observés *(Tolosa, Roger, Aubert* et *Poursins).* Démonstratif est le cas de *Starck:* pendant de nombreuses années, un patient a présenté plusieurs syndrômes, Basedow, myxœdème, diabète insipide, anomalies de croissance, troubles des glandes sexuelles, etc. Chez *Mosbacher,* nous trouvons: augmentation du métabolisme de 28%, atteintes de l'hypophyse, des glandes sexuelles et des surrénales. Citons encore: cryptorchisme, diminution de la libido, impuissance sexuelle, troubles des règles, atrophie des testicules, tumeurs ovariennes, hypoplasie des organes génitaux, troubles de la grossesse, etc., etc.

Quels sont les rapports entre la neurofibromatose et les glandes endocrines? Si nous considérons par exemple, le cas de l'hyperfonction hypophysaire due à une tumeur, il y a trois possi-

bilités: 1. la tumeur n'est qu'un symptôme de la neurofibromatose; 2. la neurofibromatose est dépendante de l'hyperfonction hypophysaire due à la tumeur; 3. la tumeur et la neurofibromatose dérivent toutes deux d'un même processus lointain.

Il semble qu'il faille s'attacher à cette 3e supposition. C'est aussi l'opinion de *Szondy* et *Kennedy* qui font dériver les deux choses d'un trouble primitif du germe. D'après *Clark* et *Wackefield*, les troubles endocriniens seraient secondaires à une lésion du sympathique et du parasympathique. Il y a quelques années, on pensait volontiers que la cause de la maladie de Recklinghausen résidait dans un trouble des glandes endocrines. Cependant les cas de neurofibromatose sans troubles endocriniens ne sont pas rares, de même que le contraire. Il n'y a pas forcément interdépendance. *Starck* en partant d'un cas où les symptômes endocriniens sont déjà apparus à 3 ans, établit que ceux-ci dérivent d'un trouble du germe. D'autre part la neurofibromatose comme le démontrent l'hérédité, la présence de malformations à la naissance, dérive également d'un trouble lointain du germe. Il en conclut: «Wenn wir aber bei ein und demselben Individuum zwei Krankheiten feststellen können, welche in einer krankhaften Keimanlage bedingt sind, dann ist der Schluss wohl berechtigt, dass beide genetisch zusammenhängen, einheitlich sind und es sich nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handelt.» Cette opinion est renforcée par le fait que certains symptômes peuvent appartenir tout aussi bien à l'un ou à l'autre syndrôme. Les pigmentations peuvent appartenir à la neurofibromatose aussi bien qu'aux troubles endocriniens, de même que les troubles psychiques. *Starck* termine ainsi: «So sind wir zur Ueberzeugung gelangt, dass es sich um eine genetisch einheitliche Erkrankung handelt, deren wesentliche Symptome Pigmentverschiebungen, multiple Fibrombildung, psychische Alterationen und endokrine Störungen bilden.»

La participation des glandes endocrines renforce l'opinion qu'il s'agit avant tout dans la neurofibromatose d'un trouble du développement de l'ectoderme avec participation éventuelle du mésoderme, les glandes endocrines étant en général d'origine ectodermique, en partie mésodermique.

Remarquable est la concordance des manifestations génitales de notre malade et l'apparition et le progrès de la maladie. En effet, à part les taches de naissance, l'affection semble s'être développée surtout depuis la puberté; elle a subi aussi un coup de

fouet à la ménopause. Il y a donc un certain parallélisme. La libido n'a pu être contrôlée. Le status ne présente rien d'anormal à part la rareté des poils dans les aisselles et l'hypertrichose du menton. Les poils du pubis et les organes génitaux externes sont normaux.

Or, la participation des ovaires à la neurofibromatose a été souvent décrite, ou du moins ses symptômes, tels que aménorrhée, oligoménorrhée, dysménorrhée, hyperménorrhée, etc. *(Pero, Pinetti,* etc.). *Osterland* décrit trois cas, chez l'un desquels la maladie fait son apparition après une grossesse, chez les deux autres, à la puberté. *Heinrich:* «Was die Zeit des Auftretens der verschiedenen Symptome des Morbus Recklinghausen betrifft, so wird der Pubertät ein besonderer Einfluss auf die Entwicklung zuerkannt.» Chez *Mosbacher,* les taches se sont multipliées dès l'apparition des menses (de même chez *Recklinghausen, Feindel, Wolff). Moreira* pense que l'influence de la grossesse sur la maladie est grande. (De même *Carrière, Sharpe, Louyot, Frühinsholz). Bourcy* et *Laignel-Lavastine* ont vu le développement de l'affection au moment de la ménopause. Notre cas est particulièrement démonstratif à ce sujet, et l'influence de la puberté et de la ménopause est très évidente. En outre l'apparition précoce de la maladie de Recklinghausen (taches à la naissance) et des troubles endocriniens (retards de développement) appuient l'opinion de *Starck,* comme quoi les deux syndrômes ne font qu'un et dépendent d'un trouble précoce du germe.

Les troubles des règles, la puberté tardive et la ménopause précoce sont à porter au compte des ovaires avant tout. L'ovaire exerce-t-il une influence spécifique sur l'exacerbation de la maladie ou un trouble pluriglandulaire est-il nécessaire? La spécificité de l'ovaire sur la maladie n'existe pas, puisqu'elle apparaît aussi chez les hommes. Mais que les glandes sexuelles agissent sur l'affection, est nettement démontré par notre cas. Rappelons d'ailleurs les troubles de la pigmentation susceptibles d'apparaître pendant la grossesse normale (chloasma, pigmentation de la ligne blanche et des aréoles, etc.). Mais pendant la grossesse, il n'est pas exclu que en plus de l'ovaire, les surrénales, l'hypophyse et même la thyroïde n'exercent également une influence sur les pigmentations. L'interdépendance des glandes endocrines est si considérable, que nous ne pouvons tirer de conclusions définitives et si l'ovaire paraît jouer un rôle primordial, les autres glandes ont certainement aussi leur mot à dire.

Dans le cas particulier, nous avons probablement à faire à une dysfonction pluriglandulaire. Les surrénales peuvent avoir joué un rôle dans les troubles pigmentaires, mais cela n'est pas démontré. L'adynamie parlerait aussi pour une lésion de ces glandes, quoi qu'elle soit plutôt due à la cachexie et aux atrophies musculaires. L'élimination des chlorures est normale, de même que la pression sanguine, quoi qu'un peu basse. La thyroïde me parait intacte. J'attribuerais plutôt un rôle à l'hypophyse. Anatomiquement nous avons trouvé une selle turcique agrandie et à bords flous, mais nous avons vu que cela ne suffisait pas pour incriminer une tumeur ou un agrandissement de cette glande. Si j'ai signalé dans l'anamnèse le grand nez et le volumineux menton de la malade, les membres par contre sont plutôt petits, il n'y a d'ailleurs pas d'autres signes d'acromégalie. Mais je pense avant tout à la très petite stature de la malade, à la cachexie et aux rides abdominales (peut-être aussi aux pigmentations). Une hypofonction de l'hypophyse produit un arrêt d'ossification et de croissance, mais donne en général l'image de la dystrophie adiposo-génitale. Ce nanisme pourrait être d'ailleurs mis au compte également de la thyroïde et des ovaires. Une hyperfonction de ces dernières glandes produit une exagération de la croissance, mais aussi une ossification plus précoce des épiphyses, ce qui malgré tout produit un certain nanisme. Le développement intellectuel un peu déficient peut être attribué à l'hypophyse, mais il est peu caractéristique. Plus importante me paraît la cachexie: le teint grisâtre de la malade, la peau sèche, flasque, ridée, desquammante, le tissu adipeux, inexistant, l'atrophie musculaire, l'adynamie, la sénilité précoce, la pression sanguine un peu basse. D'après *Kienboeck* et *Rösler:* «Die bei den neurofibromatösen Kranken so häufig in Erscheinung tretende Kachexie ist vielleicht auf Veränderungen der Nebennieren, der Hypophyse und des Sympathikussystems zu beziehen.» En 1898, *Ichl,* que cette cachexie frappe, l'attribue à une lésion surrénalienne, en s'appuyant sur le cas de *Chauffard* et *Ramond. Pierre Marie* la met en relation avec le système sympathique. *Adrian* par contre en fait un signe de tuberculose pulmonaire qui est fréquente chez les neurofibromateux. *Schnitzer* qui l'attribue quelquefois à la dégénérescence maligne des tumeurs, dit cependant: « . . . dass auch die Neurofibromatosis ohne Sarkombildung nicht selten zu einer Kachexie führt, die Adrian eine «dunkle» nennt.» *Himel* a publié un cas de neurofibromatose avec cachexie hypophysaire atypique (M. de Sim-

monds). Dans notre cas, il est difficile de lui attribuer une étiologie nette. Nous pouvons éliminer sans autre la tuberculose et la dégénérescence sarcomateuse. Comme nous avons vu que nous avions de sérieux troubles endocriniens, probablement pluriglandulaires, il est probable que la cachexie doit aussi leur être attribuée (surrénales, hypophyse ou système sympathique).

SYSTÈME SYMPATHIQUE.

La participation de ce système a été souvent invoquée dans la neurofibromatose. Ecoutons *Meiss:* «Histologisch steht fest, dass tatsächlich die vegetativen Nervenzellen und Nervenfasern, vor allem die sympathischen, in diesen Drüsen im Sinne der Neurofibromatose verändert sind. Umstritten ist nur, was das Primäre ist, diese Nervenveränderungen oder die endokrinen Störungen.» *Mainini* pense à une atteinte primitive du sympathique. Par contre *Mosbacher* considère comme primaires les troubles endocriniens et en fait dériver les autres symptômes. L'interdépendance des systèmes endocrinien et sympathique est nettement connue. Dans le cas de *Roger, Aubert* et *Poursins* où le patient à côté de sa neurofibromatose présente un Basedow, les auteurs se demandent s'il ne s'agit pas d'une tumeur du sympathique qui ferait une hyperthyréose et un exophtalme? *Sorkin* pense que la neurofibromatose pourrait être due à un traumatisme du système sympathique. D'après *Pellegrini,* les troubles osseux seraient d'origine endocrino-sympathique. *Suteev* explique la formation des tumeurs cutanées et des taches par un trouble du système végétatif. Celui-ci règle la prolifération régulière et normale des cellules de la peau; un trouble de son électrotonus peut amener une prolifération anormale des cellules de la peau ou du nerf lui-même, d'où la formation de tumeurs (les cellules pourraient être transplantées et faire des métastases). Même processus pour les taches «café-au-lait»: il s'agit d'un trouble de l'inervation trophique de la couche basale de la peau qui produit trop d'oxydase de Block et de pigment.

Bref, de toutes façons, il y a participation du système nerveux sympathique à la maladie de Recklinghausen, non seulement par ses tumeurs, mais aussi fonctionnellement. Sur cette base, en reprenant notre cas, nous avons vu qu'il y avait des symptômes de lésions des voies extrapyramidales, qui pourraient être dus à une lésion ou à une tumeur du diencéphale, donc intracérébrale. Nous

savons d'autre part que les centres végétatifs supérieurs se trouvent dans la région de l'hypothalamus. Ne pourrions-nous pas supposer, que nous avons, dans le cas particulier, une lésion de ces centres végétatifs, soit directe, soit indirecte, par une tumeur intracérébrale (de la région des gros noyaux centraux) ou extracérébrale partant des nerfs craniens? Or les corrélations entre les centres végétatifs hypothalamiques et les glandes endocrines sont nettement établies, particulièrement avec l'hypophyse (la partie postérieure de cette glande n'est-elle pas en relation directe avec ces centres?), mais aussi la thyroïde (origine de la maladie de Basedow, exophtalme, etc.?). De là à établir une liaison entre une éventuelle lésion des centres végétatifs supérieurs et les troubles endocriniens, il n'y a qu'un pas. Cette hypothèse est purement spéculative, mais tout de même, fort intéressante et séduisante. Je n'ai pas de preuves scientifiques de ce que j'avance, n'ayant pas d'autres symptômes de lésions du système sympathique. Je ne peux affirmer la chose, je pose simplement la question!

SYSTÈME OCULAIRE.

L'atteinte des yeux dans la maladie de Recklinghausen est assez fréquente, sous les formes les plus variées. D'après *von Michel* (cité d'après *Verspohl),* on peut les diviser de la façon suivante:

1. Névrome plexiforme (Rankenneurom),
2. Fibroma molluscum,
3. Hypertrophie de la moitié du visage.

En réalité, les atteintes possibles sont beaucoup plus variées et cette classification est très précaire. J'ai déjà parlé des lésions du nerf optique (neurinomes, gliomes, atrophies, etc.) et je n'y reviens pas. Le symptôme le plus courant est certainement le névrome plexiforme de la paupière supérieure, provoquant une enflure et une ptose de celle-ci. Il est en général visible et palpable sous forme de cordons intrapalpébraux plus ou moins indurés et intriques. Il entraîne souvent une éléphantiasis de la paupière, des régions orbitaire et temporale. Toutes les parties de l'œil peuvent être atteintes dans la neurofibromatose, sauf le cristallin. Les tumeurs partent en général des filets nerveux provenant du trijumeau, surtout des nerfs ciliaires, sus-orbitaires, etc. Les branches se terminant dans la cornée et l'iris sont aussi susceptibles de pro-

liférations. On a vu des fibromes de la cornée, avec ou sans ulcérations. Ces lésions sont soit congénitales, soit acquises. D'après *Verspohl:* «Bei der neurofibromatösen Neubildung am Auge, handelt es sich fast immer um eine angeborene Entwicklungsstörung, die seit der Geburt besteht oder aber manchmal erst in späteren Lebensjahren in Erscheinung tritt.» Quelques cas parus ces dernières années donneront une idée de la diversité de ces malformations: éléphantiasis de la paupière supérieure par névrome plexiforme, neurofibromatose diffuse du nerf optique avec glaucome, tumeur de la rétine, mélanosis uvae et iris *(Albertma),* épaississement de la paupière et déformation de l'orbite osseux *(Pavisi),* 7 cas de neurinomes de l'orbite avec participation des paupières et des tempes, phtisis bulbi et neurinome rétrobulbaire *(Papalczy),* méningiome de l'orbite *(Parker),* protrusio bulbi et amaurose par neurofibrome *(Hirohsi),* fibromes de la cornée *(Neumann, Schneider),* petites tumeurs iriennes *(Tichomirow),* asymétrie cranienne et oculaire, trichiasis *(Klauber),* mélanome de la choroïde *(Gartner),* neurinome de la choroïde *(Moorhouse),* trois cas de petites tumeurs pigmentées de l'iris *(Lisch:* ce qui serait un symptôme important pour le diagnostic de neurofibromatose), etc.

Dans notre cas, au point de vue oculaire, nous trouvons: une luxation de l'œil gauche dans l'angle interne de l'œil, avec léger exophtalme et ptose de la paupière supérieure, ceci depuis la naissance. Les milieux sont transparents, la vue est bonne des deux côtés, la pupille réagit bien. Nous concluons à une simple malformation congénitale due à la neurofibromatose, preuve de plus qu'il s'agit d'une maladie constitutionnelle. Cette malformation n'a pas été décrite jusqu'à maintenant et renforce encore l'originalité du cas.

TROUBLES PSYCHIQUES.

Leur importance est variable suivant les auteurs, de même que leur fréquence. Quelques-uns estiment qu'ils sont rares *(Highmann, Whitfeld, Starck),* d'autres insistent sur la parfaite intelligence de leurs malades *(Nobel).* Mais *Recklinghausen* et *Hebra* avant lui, insistent sur leur importance. *Gagel* les place parmi les symptômes cardinaux. Moi-même, dans la plupart des cas que j'ai étudiés, je les ai trouvés mentionnés sous une forme ou sous une autre. Certains auteurs les considèrent comme éléments de diagnostic dans les formes frustes. C'est ainsi que *Ducroquet, Grenet*

et *Mace* publient un travail sur les formes frustes formées du syndrôme: troubles pigmentaires — troubles psychiques. D'après *Munster,* la débilité intellectuelle serait présente dans la moitié des cas.

Le degré de ces troubles est extrêmement variable, pouvant aller d'une légère débilité à l'idiotie ou à l'épilepsie en passant par tous les états psychiques pathologiques: faiblesse intellectuelle, tendance au vagabondage, alcoolisme, excitation, état coléreux, trouble de la parole, bégaiement, neurasthénie, mélancolie, manque de volonté, déficience de mémoire, imbécilité de différents degrés, etc. Dans un cas de *Zara* et *de Marco,* le malade présente une acromégalie fruste et une schizophrénie. *Haselager* mentionne: dépression, démence, cleptomanie, syndrôme de Korsakow. Il attribue ces troubles à des lésions organiques du cerveau. En effet, la question se pose de savoir si ces troubles psychiques sont purement fonctionnels ou s'ils sont dus à des lésions organiques du système nerveux central comme le pense *Haselager* et d'autres auteurs? Souvent les troubles psychiques sont accompagnés de retard du développement physique, persistance d'un état infantile (surtout organes génitaux), retard de croissance, etc., toutes choses que l'on peut attribuer à un trouble endocrinien pluriglandulaire. D'autre part nous connaissons les lésions organiques que peut provoquer la neurofibromatose dans le système nerveux central, lésions qui se manifestent non seulement sous forme de tumeurs, mais probablement aussi de lésions microscopiques du métabolisme cellulaire, encore inconnues. De là à mettre en relation ces lésions même minimes avec les troubles psychiques, il n'y a qu'un pas. La comparaison de la neurofibromatose avec d'autres affections très voisines, sinon semblables, renforce encore cette opinion. Il est clair que la sclérose tubéreuse et la neurofibromatose sont des maladies sœurs, ayant même origine, souvent presque même allure. Or dans la sclérose tubéreuse où les troubles psychiques et l'épilepsie jouent un rôle primordial, il est évident que ceux-ci sont dus à des lésions organiques du système nerveux central. En se basant sur la parenté des deux affections, nous pensons que dans la neurofibromatose aussi, les troubles psychiques sont en général dus à des lésions organiques.

A ce point de vue, notre malade ne nous apporte pas grand' chose de nouveau. Elle ne fait pas du tout l'impression d'être débile. Elle juge assez sainement, a même du bons sens. Sa mémoire est

bonne. Dans l'anamnèse, nous notons qu'elle était plutôt mauvaise écolière, mais qu'elle a terminé ses classes. Elle est un peu euphorique et ne se rend pas très bien compte de son état. Je dirais qu'elle est simplement un peu «à la bonne», sans plus. Il est par conséquent difficile de considérer cela comme un état pathologique. Nous attribuons ce retard léger de développement intellectuel, comme le retard du développement physique (stature, marche, dents, parole), aux troubles endocriniens.

EXAMENS DE LABORATOIRE.

A ce point de vue, notons que nous n'avons rien trouvé de pathologique (urine, calcium, phosphore, azote résiduel, vitesse de sédimentation). Le Wa est négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ainsi d'ailleurs que les réactions de l'or colloïdal et du mastix. La ponction lombaire ne montre rien de spécial (d'après *Hiraja Yoshio,* on trouverait assez souvent une augmentation de la pression et de la globuline, ainsi qu'une pléocytose). La formule sanguine est tout à fait normale, je dirais même étonnamment normale, pour une forme si cachectique. Il n'y a notamment pas d'éosinophilie comme certains auteurs en ont trouvée *(Gaillard, Heine). Goett* a trouvé une lencocytose, *Laignel-Lavastine* une lymphocytose, *Wittermann* une augmentation des mononucléaires. Mais ceci est très approximatif et la plupart du temps la formule sanguine est normale, comme dans notre cas.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

La maladie de Recklinghausen est une affection riche en symptômes et en manifestations présentant les formes les plus variées, depuis la forme généralisée à la forme fruste. Le diagnostic en est facile pour les formes généralisées, il peut être très difficile dans les formes abortives. Il ne doit être posé qu'à coup sûr, et sur la base avant tout de résultats histologiques et d'un minimum de symptômes caractéristiques. Trop de cas imprécis lui ont été attribués sous le nom de «formes frustes, abortives ou atypiques». Ces appellations sont souvent trop commodes et ne doivent être admises qu'avec prudence.

Dans le cas particulier, le tableau clinique que présente notre malade est si caractéristique, de même que l'apparition et l'évo-

lution de la maladie, que le diagnostic de neurofibromatose, morbus Recklinghausen s'impose et qu'aucun diagnostic différentiel n'est à faire. La vérification histologique des tumeurs cutanées serait utile, mais elle n'est pas indispensable.

Le diagnostic différentiel intervient avant tout avec une série de maladies ou plutôt de syndrômes remarquables par leur ressemblance avec certains ensembles de symptômes de la neurofibromatose, et dont la parenté, sinon l'identité a été démontrée ces dernières années. C'est ainsi que *Bielchowsky,* sur la foi de recherches histologiques précises, réunit dans un même groupe la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse *(M. de Bourneville),* la névrite hypertrophique familière *(M. de Hoffmann)* et la gliose diffuse. Il considère ces 4 affections comme l'expression à différents moments d'un trouble de la migration des spongioblastes et des neuroblastes, depuis l'épithélium ventriculaire à la périphérie. C'est ainsi que les troubles conduisant à la sclérose tubéreuse se produisent entre le 4e et le 6e mois fœtal; ceux conduisant à la neurofibromatose centrale se produiraient plus tard, au moment où la migration des neuroblastes est terminée, mais non celle des spongioblastes, ces deux sortes de cellules n'émigrant pas parallèlement. Enfin plus tard encore, se produiraient les troubles conduisant à la neurofibromatose périphérique et à la névrite hypertrophique familière, alors que le développement du cerveau est complètement terminé. En sorte que ces affections seraient seulement une image extérieure diverse d'un même trouble de développement *(Sommer, Orzechowski* et *Nowicki).*

La sclérose tubéreuse se manifeste par des territoires de cellules tumorales dans l'écorce cérébrale et la paroi des ventricules, ainsi que des formations tumorales des organes internes. Cliniquement elles présente des symptômes neurologiques, tels que épilepsie, idiotie, troubles psychiques, de même que des troubles cutanés, petites et grandes taches, naevi, nombreuses petites tumeurs souvent pédiculées au cou et au dos; ajoutons encore certaines malformations du crâne, asymétrie, microcéphalie, hydrocéphalie, etc. Elle est souvent compliquée d'adénomes sébacés dits de *Pringle* ou de «peau de chagrin». Elle est souvent familière et héréditaire. L'origine n'en est pas encore exactement définie. D'après *Orzechowski,* son identité avec la neurofibromatose ne fait pas de doute (point de vue histologique). D'après *Riehl* et *Nobel,* le parallélisme des symptômes démontre l'identité des affections (pigmentations,

tumeurs, malformations, troubles psychiques). Cette identité serait également démontrée par la coexistence dans une même famille de neurofibromatose et de sclérose tubéreuse, ainsi que l'existence des deux affections chez un même individu. C'est ainsi que *Babonneix, Brissot* et *Delsuc* publient le cas d'un fille de 5 ans chez laquelle les symptômes des maladies de Recklinghausen et de Bourneville sont mélangés; remarquable est le fait que le frère de cette malade souffre d'épilepsie et de dystrophie pigmentaire, le père de schizophrénie et la mère d'acoolisme. *Van Hensden* par contre en comparant 5 cas de chaque affection, arrive à la conclusion qu'il y a parenté, mais non similitude. *Ammenbacher,* en se basant sur les lésions histologiques du cervelet dans les deux affections, est persuadé qu'il s'agit simplement de deux formes un peu différentes de la même affection. C'est d'ailleurs aussi l'opinion de *Starck* et de la plupart des auteurs. D'après *Bender* et *Panse,* à ce grand groupe de maladies dues à un trouble de développement des feuilles ecto et mésodermique, il faut ajouter certaines manifestations cutanées telles que des naevi verruqueux et pileux, l'épidermolysis bullosa hereditaria, certaines formes d'ichtyose, la dermatose de Darier. *Enokow* est aussi de cet avis. Cet auteur, après avoir constaté que les adénomes sébacés, soit mous *(Pringle-Caspary),* soit durs *(Hallopeau-Darier)* sont souvent alliés à l'épilepsie et aux troubles psychiques, arrive à la conclusion que ces adénomes ainsi que la fibromatose subungualis font partie de la maladie de Recklinghausen. De même *Nimpfer* admet que les naevus multiplex de Pringle compliquent quelquefois la neurofibromatose. Ce même point de vue est admis par Carillo qui, dans une étude sur les rapports entre la maladie de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse, les adénomes sébacés et la maladie de Hippel-Lindau, fait dériver ces 4 affections d'une même cause, soit un trouble du système réticulo-endothélial.

Certaines formes frustes de neurofibromatose, remarquables avant tout par le développement des troubles cutanés et endocriniens, imposent également la comparaison avec les syndrômes de Leschke et de Laurence-Moon-Biedl. Le syndrôme de Leschke, ou «dystrophia pigmentosa», se manifeste par des pigmentations cutanées (taches café-au-lait, naevi, éphélides), de l'infantilisme psychique et des troubles endocriniens (retard de croissance, atrophie des organes génitaux, adiposité hypophysaire, adynamie, baisse de la pression sanguine, excitabilité excessive du sympathique et para-

sympathique); *Leschke* reconnaissant sinon une identité, du moins une parenté de son syndrôme avec la neurofibromatose, basée sur les taches «café-au-lait» et les troubles endocriniens. *Starck* sur la base des symptômes qui se retrouvent exactement semblables dans certaines formes frustes de neurofibromatose, admet que la «dystrophia pigmentosa» est due à un trouble de développement de l'ectoderme et du mésoderme et range le syndrôme de Leschke parmi le gros «complexe de symptômes de Recklinghausen», ce qui est encore renforcé par la présence d'anomalies et de malformations comme dans la neurofibromatose.

Le syndrôme de Laurence-Moon-Biedl est composé de dystrophie adiposo-génitale, de rétinite pigmentaire, de troubles psychiques et de différentes malformations. *Biedl* attribue ce syndrôme à un trouble du développement de l'hypophyse et du diencéphale, opinion encore renforcée par le caractère familial de l'affection. *Starck* range également ce syndrôme dans le grand groupe mentionné ci-dessus.

En résumé, et d'après *Starck,* la maladie de Recklinghausen et surtout ses formes frustes, suivant la prédominance de l'un ou l'autre groupe de symptômes, peut apparaître sous la forme de syndrômes bien caractérisés tels que celui de Leschke, celui de Laurence-Biedl ou celui de la sclérose tubéreuse. Tous ces syndrômes ont comme caractéristique commune d'être souvent familieux et héréditaires et de tirer leur origine d'un trouble de développement de l'ectoderme (participation de la peau, du système nerveux, de certaines glandes endocrines) et du mésoderme (tissu conjonctif sous-cutané, certaines glandes endocrines). De sorte que la neurofibromatose, sous son image clinique classique, ne serait en quelque sorte qu'un symptôme fréquent d'un grand complexe de maladies que *Starck* appelle «Dystrophia ontogenetica Recklinghausen».

Dernièrement, *Van der Hoeve* a attiré l'attention sur la parenté de la neurofibromatose et de la sclérose tubéreuse avec d'autres affections telles que les maladies de Hippel-Lindau et de Sturge-Weber. La maladie de Hippel-Lindau, comme celle d'Osler dont elle est proche parente, se manifeste par des veinectasies dans le cerveau, le foie et les organes internes, aboutissant à des hémorragies et anémies locales. Il est difficile d'en établir l'étiologie. La maladie de Sturge-Weber à côté de glaucome, épilepsie de Jackson, est remarquable par la présence presque obligatoire d'un nae-

vus flammeus du visage et de malformations angiomateuses et gliales du cerveau: angiomes de la pie-mère et du plexus choroïdien, gliose du cerveau et de la rétine, hypoplasie et microgyrie du cerveau, troubles psychiques. La radiographie du cerveau présente une image caractéristique de vaisseaux sanguins qui d'après *Starck* (1940) serait due à un dépôt de calcium dans la paroi des vaisseaux de la pie-mère et de l'arachnoïde, ainsi que dans les cellules ganglionnaires (éventuellement aussi dans la substance cérébrale même). *Sturge-Weber* considère ce syndrôme neuro-cutané vasculaire comme un trouble congénital des vaisseaux, donc mésodermique. *Yakovlev* et *Guthrie* par contre le considèrent comme un trouble neurogène d'origine ectodermique et le place avec les maladies de Recklinghausen et de Bourneville, parmi les «Ectodermoses congénitales». D'après *Marburg* aussi, l'angiomatose serait secondaire à une prolifération gliale (même opinion de *Roussy* et *Oberling*). La parenté avec la sclérose tubéreuse est également relevée par *Yakovlev* qui découvre un cas de sclérose tubéreuse avec calcifications intracérébrales. Citons aussi *Beck* qui trouve dans un cas de neurofibromatose, les mêmes lésions tissulaires de l'écorce que celles qu'on trouve dans la maladie de Sturge-Weber. *Van der Hoeve,* en se basant sur la présence chez toutes les quatre de taches de la peau et des muqueuses, de malformations, de blastomes bénins, de tumeurs malignes et d'anomalies congénitales, réunit les maladies de Bourneville, de Recklinghausen, de Hippel-Lindau et de Sturge-Weber, sous le terme général de «Phakomatose», ensemble de syndrômes d'origine ectodermique, congénitaux, familiaux et souvent héréditaires.

HÉRÉDITÉ.

L'hérédité joue un rôle primordial dans toutes ces affections. Dans la neurofibromatose, elle est actuellement bien établie et il n'est pas rare de pouvoir suivre l'affection dans 3 ou 4 générations *(Klinger)*. Cependant les cas sporadiques sont assez fréquents, bien qu'un examen attentif des parents, cependant, permette souvent de découvrir une anomalie quelconque, fibrome ou tache qui paraît être le caractère le plus fréquemment hérité. Le caractère héréditaire est considéré comme nettement dominant par de nombreux auteurs *(Hoecksta)*. *Siemens* par contre considère que la dominance est nettement irrégulière; il cite les cas sporadiques et les cas où

la maladie est transmise par des êtres extérieurement sains. De même *Peyron, Kobozieff* et *Zimmer* admettent qu'au point de vue héréditaire, on reconnaît trois formes: 1. dominante; 2. récessive; 3. mixte (le caractère dominant étant freiné par le caractère récessif). L'étude de l'hérédité se heurte à la délimitation peu précise de la maladie de Recklinghausen et de ses formes frustes. Les formes monosymptomatiques ou très atypiques sont-elles toujours vraiment des variantes de la neurofibromatose? Seules doivent être prises en considération les anomalies découlant typiquement d'un trouble de développement de l'ectoderme, en faisant abstraction des cas douteux. Il est évident que, si une personne présente une telle anomalie et qu'elle est membre d'une famille atteinte de neurofibromatose, on doit mettre en relations cette anomalie et la dite maladie. Ainsi le cas d'une famille citée par *Lucke* où un membre est atteint de neurofibromatose et les autres de troubles psychiques, de carcinome de l'estomac, de raideur du genou, d'absence d'ongle à un pouce, de luxation congénitale du radius, etc. Sont à prendre en considération également les cas qui n'apparaissent que dans l'âge mûr et qui par conséquent, quoiqu'invisibles, existent en puissance pendant l'enfance.

Cette étude de l'hérédité est longue et l'observation des membres d'une même famille doit être répété toutes les quelques années, si l'on veut tirer de justes conclusions.

Notre cas nous apporte peu de choses dans ce domaine. Bien que le père de la malade présente quelques taches brunes et une petite tumeur sur l'omoplate, nous ne pouvons affirmer que le père est aussi atteint de neurofibromatose, le peu de symptômes nous interdisant de poser ce diagnostic. Les frères et sœurs seraient exempts de toute anomalie, mais nous n'avons pu le vérifier de visu.

La forme de la maladie dans une même famille est extrêmement variable. On a cité il est vrai des familles chez lesquelles tous les membres étaient atteints de neurofibromatose périphérique, ou de neurofibromatose centrale, ou de certains troubles osseux, ou de dégénérescence sarcomateuse des tumeurs; mais il n'y a pas de règles bien établies. De même en intensité, les formes graves sont souvent mélangées aux formes frustes, de sorte que, comme dit *Heinrich:* « . . . dass nicht der Phänotypus Recklinghausen vererbt wird, sondern eine besondere Reaktionsbereitschaft, die den Phänotypus Recklinghausen zur Folge hat.» Remarquable pour l'établissement du caractère héréditaire de la maladie, sont les

formes que l'on trouve chez les jumeaux et particulièrement chez les jumeaux uniovulaires (cas de *Leers).*

Cette hérédité de type dominant irrégulier est importante au point de vue social, surtout maintenant où l'on cherche à créer des races saines et de type pur! Elle pose la question de la stérilisation, tout aussi bien que les maladies mentales, par exemple. Cependant une partie des souches de la maladie s'élimine d'elle-même par le fait que les neurofibromateux sont très peu fertiles, soit qu'ils se marient peu, soit qu'ils soient souvent atteints d'anomalies des organes génitaux, d'impuissance ou d'asexualité, de frigidité, de lésions des ovaires, toutes choses provenant en général des troubles endocriniens dont ils sont atteints.

PRONOSTIC.

Le pronostic de l'affection est variable. Certaines formes frustes ou d'évolution lente permettent d'atteindre un âge avancé. *Adrian* ne disait-il pas que les neurofibromateux ne mouraient jamais de leur maladie, mais avec leur maladie. Il est cependant clair que dans certains cas, particulièrement quand les tumeurs sont douloureuses et croissent rapidement, la neurofibromatose conduit au tombeau, bel et bien. Les neurofibromateux meurent en général de l'une des trois causes suivantes: 1. de maladies infectieuses, surtout la pneumonie et la tuberculose, qui se greffent d'autant mieux sur ces organismes affaiblis; 2. de dégénérescence maligne de tumeurs nerveuses ou cutanées; 3. de cachexie, suite de l'affection elle-même.

Dans notre cas, il est clair que le pronostic est mauvais. L'amaigrissement de la patiente, son immobilité, l'apparition de décubitus malgré les soins assidus, les progrès continus de l'affection la conduiront probablement à l'existus dans un avenir restreint.

THÉRAPEUTIQUE.

Une thérapeutique causale est inexistante. L'ablation chirurgicale de tumeurs peut se pratiquer au début, dans les formes frustes par exemple. Des soins assidus, une bonne nourriture, l'absence de traumatismes psychiques, de soucis peuvent amener un état stationnaire pendant un certain temps, mais non une régression. La meilleure thérapeutique serait évidemment la disparition des souches de la maladie, soit par stérilisation, soit par interdiction du mariage.

ÉTHIOLOGIE ET PATHOGÉNÈSE.

La maladie de Recklinghausen est une affection congénitale, ce qui est démontré par sa présence fréquente à la naissance, son apparition dans la première jeunesse, son caractère souvent héréditaire et familial. Cependant son apparition subite dans un âge déjà avancé, soit sans cause apparente, soit à la suite d'un traumatisme quelconque ou d'une maladie infectieuse, a fait douter de son origine essentiellement constitutionnelle et a conduit à l'élaboration de plusieurs théories, en général abandonnées actuellement.

Certains auteurs l'ont assimilée à une maladie infectieuse, due à un bacille du genre du bacille de Hansen. Inutile de dire que ce bacille n'a jamais été découvert et que cette théorie est complètement abandonnée.

Ssuteev il y a quelques années encore invoquait comme cause de la neurofibromatose, la lues et la tuberculose, qui à son avis amèneraient une disposition constitutionnelle, un affaiblissement congénital des feuillets ou éventuellement provoqueraient une diathèse fibreuse.

Plus importante et plus plausible est la théorie dite «toxique», invoquant les troubles endocriniens. Certains auteurs français se sont attachés à cette théorie *(Pierre Marie, Revillod,* cités d'après *Schnitzer),* en invoquant particulièrement l'influence de la tyroïde et des surrénales, et mettent en relations avant tout les troubles pigmentaires rentontrés dans la maladie d'Addison et la neurofibromatose. De même *Kawashima* qui attribue aux surrénales non seulement les pigmentations, mais aussi les troubles psychiques et cachectiques (influence de l'adrénaline et du système sympathique intrasurrénalien). Il est un peu étonnant que ces auteurs donnent tant d'importance à la thyroïde et aux surrénales. La thyroïde en effet semble être la glande la moins atteinte dans notre maladie et son influence doit être assez minime. Les surrénales, elles, sont plus souvent atteintes, et il est fort possible qu'elles jouent un certain rôle dans les troubles pigmentaires. Cependant il semble plus plausible d'admettre que les troubles endocriniens, qui ensuite peuvent agir de leur côté sur le cours de la maladie, sont dus primitivement à une lésion anatomique ou histologique du tissu glandulaire faisant partie intégrante de la neurofibromatose. Cette influence endocrinienne a été aussi admise par *Michael.* Cet auteur voit l'origine de l'affection dans un déséquilibre de ce système

endocrinien, alors qu'en réalité ce déséquilibre n'est qu'un symptôme. D'après *Mosbacher:* «Sie (die endokrinen Störungen) als das Primäre aufzufassen und alle übrigen Erscheinungen davon abzuleiten erscheint uns selbst dann, wenn, wie in dem Starckschensen Falle, die endokrinen Störungen lange vor dem Auftreten der Neurofibromatose bestanden haben, mangels eines sonstigen Beweises nicht gerechtfertigt.» Et plus loin: «Vielleicht werden wir, wenn wir einmal darauf achten, sie als regelmässige Erscheinungen dieser heredodegenerativen Allgemeinerkrankung finden und jene Formen, bei denen sie fehlen, als Abortivformen bezeichnen.»

Fréquemment et parallèlement aux troubles endocriniens, est également invoquée l'origine sympathique de la maladie. Les auteurs attribuent avant tout à ce système les troubles psychiques et la cachexie, de même que certaines manifestations oculaires, vertiges, crampes intestinales, etc. Remarquons simplement que ces derniers symptômes ne sont pas au 1er plan de la maladie et même que les troubles psychiques, bien que regardés comme symptôme cardinal, ne se trouvent que dans 50% des cas. Le sympathique participe évidemment à la maladie, comme d'ailleurs tout le système nerveux. Il est clair que ses lésions peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certains symptômes, cependant elles sont dues à la cause première de la neurofibromatose au même titre que les autres lésions de la peau ou du système nerveux central ou périphérique. Cette théorie sympathique apparaît dans les travaux de *Ssuteev,* de *Sorkin.*

La théorie généralement admise actuellement à la suite d'*Adrian* déjà, de *Feindel* et de très nombreux auteurs modernes, repose sur un trouble du développement des feuillets ectodermique avant tout, éventuellement aussi méso et entodermique, trouble de développement dû lui-même à une dystrophie ou à une dégénérescence du germe. Il s'agit donc d'une maladie dégénérative constitutionnelle *(Azzolini* et *Dagnini).* Tous les symptômes s'expliquent par ces troubles de développement soit de l'ectoderme (symptômes cutanés, neurologiques, endocriniens), soit du mésoderme (symptômes osseux, endocriniens, fibromes, etc.).

Notre cas est une preuve de plus du bien-fondé de cette théorie. La présence de certains symptômes à la naissance déjà et le développement précoce d'autres manifestations, avant l'apparition des premiers troubles sympathiques, sont une preuve de l'origine congénitale de l'affection. Nous avons vu que nous ne pouvions

rien tirer de l'hérédité dans le cas particulier. Tous les symptômes s'expliquent aisément y compris les symptômes endocriniens par un trouble de développement de l'ectoderme. La participation du mésoderme est problématique, les lésions osseuses pouvant très bien s'expliquer, comme nous l'avons vu, par l'influence endocrinienne ou l'hypertension intracranienne. Seule la présence éventuelle de fibromes cutanés pourrait prouver la participation du feuillet moyen.

CONCLUSIONS.

Nous avons étudié dans ce travail un cas remarquable de neurofibromatose généralisée, présentant en plus des symptômes cutanés courants notamment une tache bleue et des xanthomes, puis un vaste syndrôme neurologique que nous attribuons avant tout à des tumeurs des racines spinales, enfin des troubles osseux, oculaires, endocriniens, sympathiques et psychiques.

Nous avons aussi émis quelques considérations sur l'anatomie pathologique, l'étiologie, la pathogénèse, le diagnostic différentiel, le pronostic et la thérapeutique de l'affection.

ZUSAMMENFASSUNG.

In dieser Arbeit wurde ein interessanter Fall von multipler Neurofibromatose beschrieben. Er zeichnete sich besonders durch Hautsymptome, wie «tache bleue» und Xanthome aus. Ferner zeigte er ausgedehnte neurologische Befunde, die sich durch Tumoren an den Spinalwurzeln des Rückenmarkes erklären lassen. Schliesslich waren auch Veränderungen von seiten des Knochensystems, der Augen, der endokrinen Drüsen, des sympathischen Nervensystems und der Psyche, vorhanden.

In Betrachtungen über die pathologische Anatomie, Aetiologie, Pathogenese, Differentialdiagnose, Prognose und Therapie wird versucht, die Pathologie dieser Krankheit zu klären.

Je remercie vivement et sincèrement Monsieur le Prof. Dr Isenschmid dont les conseils m'ont permis de mener ce travail à bien.

LITTÉRATURE.

Adrian: Ueber Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Beiträge zur Klin. Chir. Bd. 31 (1901).

Aegerter, Laurence W. Smith: Ein Fall von diffuser Neurofibromatose der Hirnnerven, peripheren und sympathischen Nerven mit Tumor im Hypothalamus. Amer. J. Cand. 31 (1937). Ref. Zblatt. f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).

Alessi: Neurinoma della coda equina in morbo di R. Policlinico Sez. prat. 1939. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 92 (1939).

Amacker: Ueber Neurinome der Rückenmarkswurzeln. Diss. Basel (1939).

Amano: Ueber zwei Fälle von Neurinom des Halssympathicus. Zbl. Chir. 1934. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 72 (1934).

Ammerbacher: Ueber Kleinhirnveränderungen bei tuberöser Sklerose und zentraler Neurofibromatose. Arch. f. Psychiatr. 107 (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).

Amyot Roma: Volumineux neurinomes des nerfs de la queue de cheval. Revue neurol. 40 I (1933).

Anthony: M. R. avec neurofibromes comprimant la moëlle. Revue neurol. 38 I (1931). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 61 (1932).

Austragesilo: Neurofibromatose de R. et maladie de Paget. Encéphale 25. (1930). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 38 (1931).

Azzolini, Dagnini: Osservazioni isto-patogenetiche nel morbo di Recklinghausen. Arch. pat. e clin. 13 (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 72 (1934).

Babonneix: Neurofibromatose infantile. Bull. Soc. pediâtr. Paris 29 (1931). Ref. Zblatt. f. Neur. u. Psych. Bd. 62 (1932).

Babonneix, Lautmann: Neurofibromatose chez un nourrisson. Bull. Soc. Pediâtr. Paris 34 (1936).

Babonneix, Riom: Neurofibromatose familiale. Bull. Soc. pediâtr. Paris 30 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 65 (1933).

Babonneix, Brissot, Delsuc: Maladie de Bourneville à caractère familial et congénital avec association de symptômes de neurofibromatose. Ann. méd. psychol. 94 II (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).

Barcaglia: La neurofibromatosi di R. nell' Infanzia. Riv. clin. pediatr. 35 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 82 (1936).

Beck. Ein Beitrag zur Kenntnis der Neurofibromatose. Z. Neur. 152 (1938).

Beck: Zwei Fälle von Neurofibromatose mit Befallensein des Zentralnervensystems. Z. Neur. 154 (1939).

Bertrand, Bernard: Dégénérescence maligne d'une tumeur schwannique du nerf radial dans un cas de Maladie de R. Revue neur. 37 II (1930). Ref. Zblatt. f. Neur. u. Psych. Bd. 58 (1931).

Bourcy, Laignel-Lavastine: Un cas de Maladie de Recklinghausen. Arch. gén. de médecine 1900.

Bumke, Foerster: Handbuch der Neurologie, Berlin 1936. «Neurofibromatosis». v. O. Gagel.

Bürkle de la Camp: Pigmentnaevi und Neurofibromatose. Arch. Klin. Chir. 167 (1931).

Carillo: Beziehung zwischen den Hauterscheinungen der R. K. und gleichzeitigen Hirntumoren. Arch. argent. Neur. 11 (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 76 (1935).

Carrière, Huriz: Les neurinomes intrathoraciques au cours de la M. R.

Casiello: Ueber R. N. Rev. med. lat.-amer. 23 (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 90 (1938).
Ann. d'Anat. path. 14 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).

Castro Aloysio: Acromégalie et Maladie de Recklinghausen. Rev. Neur. 41 I (1943).

Chiale: Contributo allo studio del morbo di R. Giorn. ital. dermat. 77 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 82 (1936).
Chinaglia: Conatributo allo studio della neurofibromatosi cutanea nei rapporti con lesioni ossee. Arch. ital. chir. 43 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 82 (1936).
Choja: Ueber die R. K. Mitt. med. Akad. Kioto (1934). Japanisch. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bf. 72 (1934).
Davis, Frederick, Allison: Plexiforme Neurofibromatose der Augenhöhle und des Augenapfels mit begleitendem Gliome des Sehnerven und des Gehirns. Arch. of Ophtalm. 22 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 97 (1940).
Del Rosso: Contributo allo studio delle forme rare della Malattia di R. Ann. Ist. Maragliano 6 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).
Draganescu: Paraparese im Verlauf einer Skoliose zusammen mit R. K. Spital. 49 (1929). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. 54 (1930).
Ducroquet, Cottard: Pseudarthrose congénitale de la jambe. Déformation osseuse de la neurofibromatose. J. de Chir. 53 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 94 (1939).
Enokow: Zur Frage der Identität von Adenoma Sebaceum, Morbus Recklinghausen und Fibromatosis subungualis. Derm. Wschr. 1933 II.
Esser: Ueber die Sturge-Webersche Krankheit. Arch. f. Psych. u. Nervenk. 113 (1941).
Farberow: Röntgenologisches Schädelbild bei Neurofibromatosis. Z. Augenheilkunde 89 (1936).
Flemming Norgaard: Knochenveränderungen bei Neurofibromatose. Hosp. kid. 1937 (dänisch). Ref Zblatt. f. Neur. u. Psych. Bd. 87 (1937).
Foerster, Gagel: Zentrale diffuse Schwannose bei Recklinghausenscher Krankheit. Z. Neur. 15 (1934).
Foerster, Gagel: Ein Fall von Recklinghausenscher Krankheit mit fünf verschiedenartigen Tumorbildungen. Z. Neur. 138 (1932).
Foot, Chandler: Peripherer neurogener Tumor. Amer. J. Clin. Path. 6 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 81 (1936).
Freund: Ueber endokrine Störungen bei Recklinghausenscher Krankheit. Arch. f. Dermat. 158 (1929).
Friedmann: Neurofibrome of the hypoglossal nerve. Ann. Surg. 101 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 76 (1935).
Froyez: Neurofibromatose localisée au bras gauche avec phénomènes paralytiques d'évolution rapide chez une fille de 9 ans. Bull. Soc. Pediâtre. Paris 31 (1933).
Fruhinsholz, Louyot: Neurofibromatose généralisée et gestation. Presse médicale 1935 II.
Fuchs: Ueber einfache Opticusatrophie bei R. K. Wien. Klin. Wschr. 1937 I. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 86 (1937).
Gagel: Rankenneurom bei zwei Geschwistern. Dtsche Ges. inn. Med. (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 74 (1935).
Gamper: Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Morbus Recklinghausen. J. Psychol. u. Neurol. 39 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. 54 (1930).
Gartner: Mélanome malin de la choroïde et M. R. Amer. J. Ophtalm. III (1940). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 97 (1940).
Gate, Cuilleret: Un cas de M. R. Bull. Soc. Franç. dermat. 40 (1933).
Gehuchten, van: La Neurofibromatose du système nerveux central. Bull. Acad. Med. Belg. VI (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).
Genersisch: Cité d'après Korbsch.
Gerdsen: Neurofibromatose mit Skelettveränderungen und scheinbarer Spaltbildung der Wirbelkörper. Diss. Berlin 1936.
Germann: Fall von Neurinom eines Astes des N. radialis. Sovet. Klin. 21 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 78 (1935).
Gioja: Evoluzione maligna in morbo di R. Boll. Soc. med. chir. Pavia 45 (1931). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 61 (1932).

Goldmann, Grünthal: Ueber einen Tumor des Sehnerven und seiner Leptomeningen bei Recklinghausenscher Krankheit. Ophtalmologica. Vol. 102. No. 2 (1941).

Goldstein, Wexler: Spongio-Neuroplastoma of the optic nerve in neurofibromatosis. Arch. of Ophtalm. 7 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 64 (1932).

Gougerot, Blum: Neurof. de R. avec tumeur royale de la joue. Arch. der mato-syphilgr. Hôp. St. Louis 7 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 78 (1935).

Gougerot, Burnier: M. R. familiale. Coexistence de maladie osseuse de Paget chez le père. Arch. dermat. syph. Hôp. St. Louis 7 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 79 (1935).

Gougerot, Meyer-Heine: Neurofibromatose de R. avec lésions osseuses sterno-costales. Bull. Soc. franç. Dermat. 42 (1935).

Gougerot, Meyer, Stewart: M. de R. Tumeur royale mammaire. Arch. Derm. syph. Hôp. St. Louis 7 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 78 (1935).

Grenet, Ducroquet, Macé: Formes frustes pigmentaires et osseuses de neurofibromatose. Presse médicale 1934 II.

Gross, Bailey: Primäres intramedulläres Neurofibrom des Humerus. Arch. of Path. 28 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 97 (1940).

Guillain, Bertrand, Lereboullet: M. de R. avec tumeur polymorphe du névraxe. Jb. Psychâtr. 52 (1935). Ref. Zblatt. f. Neur. u. Psych. 78 (1935).

Guszmann: Missbildungen im Rahmen einer Recklinghausenschen Krankheit. Dermat. Wschr. 1934 I.

Haeglund: Ueber multiple Neurofibromatose. Acta psychiâtr. v. neurol. Bd. 1 (1926). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 45 (1927).

Hashimoto: Ueber die histologischen Befunde der Recklinghausenschen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung über die Nervenfärbung bei derselben. Acta dermat. 21 (1933). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 70 (1934).

Halbertma: Familiäre Neurofibromatosis. Graefes Archiv. 134 (1935).

Hall: Untersuchung der Sippe einer Recklinghausenschen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der Genese der gefundenen Anomalien und der Frage der Vererbung. Diss. Bonn 1937.

Harada: On a case illustrative of multiple neurofibromatosis. Gann. 25 (1931). Japanisch. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 64 (1933).

Hasegawa: Beiträge z. Pathologie und Klinik der R. K. Jap. J. of Dermat. 44, No. 2 (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 91 (1939).

Haselager: Symptomatische Psychose bei der R. K. Msch. Psychiatr. 92 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 79 (1936).

Heinrich: Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit. Diss. Berlin 1935.

Helle: Cité d'après Korbsch.

Helsmoortel, Thienpont: Tumeurs bilatérales de l'acoustique dans la neurofibromatose. J. Belge Neur. 33 (1933).

Hensden, van: Beitrag zur Kenntnis der Morbus Bourneville-Pringle und der Recklinghausenschen Neurofibromatosis. Arch. f. Dermat. 175 (1937).

Himel: Hypophysäre Kachexie mit atypischen Symptomen. Diss. Basel 1939.

Hiraja Yoshio: Beiträge zur Kenntnis der R. K. Jap. J. of Dermat. 41 No. 1 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 84.

Hoerner, Corino d'Antrade, Basow: Etude anatomo-clinique d'un cas de neurofibromatose du névraxe et des membres. Encéphale 31, II (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).

Hoeve, van der: Les phakomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de von Hippel-Lindau. J. Belge Neur. 33 (1933).

Huguenin, Burgi, Barbet: Le problème de l'évolution maligne de la tumeur royale dans une maladie de Recklinghausen à caractère familial. Rev. Neur. 27 (1940).
Immermann: Ueber familiäre Neurofibromatosis. Diss. Zürich 1935.
Iwato: Ueber einen Fall von malignem Neurinom des N. medianus. Okajama-Igakkai-Zasshi 43 (1931). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 61 (1932).
Jacod: Neurofibromatose cervicale et paralysie périphérique de la dilatation laryngée. Ann. oto-rhino-laryng. No. 5 (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 91 (1939).
Kernohan, Parker: Ein Fall N. R. mit Beobachtung der damit verbundenen Bildung von Tumoren. J. new. Dis. 76 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 66 (1933).
Kienboeck: Zur klinischen radiologischen Diagnose der intrathorazischen Neurofibrome. Ges. inn. Med. Wien 28 (1929).
Kienboeck, Mayer: Ueber multiple Neurofibromatose. Fortsch. Röntgenstr. 51 (1935).
Kienboeck, Rösler: Neurofibromatose. Georg Thieme, Leipzig 1932.
Kino: Ueber multiple Neurinome des Zentralnervensystems verbunden mit multiplen Duratumoren. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 54 (1930).
Klauber: Neurofibromatosis an Augen. Klin. Mbl. Augenheilkunde 101 (1938).
Klinger: Multiple Sklerose und R. K. Z. menschl. Ver. u. Konst. Lehre 21 (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 90 (1938).
Kraus: Acusticustumor auf der Basis einer N. Fortschr. Röntgenstr. 53 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 82 (1936).
Knuttson, Falke: Ueber intrathorakale Neurinome. Acta radiol. 12 (1931). Ref. Zblatt f. Neur. Bd. 63 (1931).
Knyaschansky: Zur Klinik und Genese der Neurofibromatose. Arch. f. Derm. 156. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 66 (1933).
Koiima, Koku, Kooru, Hatano: Ueber das von R. Syndrom beiderseitige Nervi supraorbitales und Nervi supratrochleares betreffend. Acta Soc. ophtalm. jap. 40 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 84 (1937).
Kolomijcev: Ueber die Veränderungen des Nervensystems bei der R. K. Sovet. Nevropat. 2. (Russisch) (1933). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 69 (1934).
Korbsch: Zur Morphologie und Genese des Neurinoms. Archiv f. Psych. u. Nervenheilkunde Bd. 92 (1930).
Kulkow: Ueber Kombination der R. K. mit Epilepsie. Mschr. Psychiatr. 86 (1933).
Leers: R. K. und cerebrales Syndrom bei einem höchstwahrscheinlich eineiigen Zwillingspaar. Z. menschl. Vererbg. v. Konstit. Lehre 19 (1936). Ref. Blatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).
Levin: Beitrag zur Frage über die Neurome der peripheren Rückenmarksnervenstämme. Z. sovrem. chir. 3 (1928). Russisch. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 54 (1930).
Lindstroem: Operiertes extradurales Neurinom von besonderem diagnostischen Interesse. Acta orthop. Scand. 7 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).
Lisch: Ueber Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei der Neurofibromatose. Z. Augenheilkunde 1937.
Louste, Lévy: M. de R. avec naevus pileux et lésions unguéales. Bull. Soc. franç. Dermat. 39 (1932).
Louste, Griffitts: Maladie de Recklinghausen à tumeurs énormes. Bull. Soc. franç. Dermat. 39 (1932).
Luca, de: Morbo di R. con sindrome paraplegica. Riforma med. 1931 II. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 63 (1932).
Lucke: Vererbung ausgedehnter, angeborener Anomalien bei einem Fall von R.-K. Klin. Wschr. 1931 II. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 63 (1932).

Mac Donnell: Neurofibromatosis of bladder and prostate. Amer. J. Surg. N. (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 84 (1937).
Maksin: N. avec tumeur thoracale maligne et métastases chez un enfant. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 93 (1939).
Marin-Amat: Neurome plexiforme de l'orbite, de la paupière sup. et de la région temporale, d'origine congénitale. Arch. ophtalm. 48 (1931). Ref. Zblatt f. Neurologie u. Psych. Bf. 62 (1932).
Martz: N. des Sympathicus mit ungewöhnlicher Beteiligung des Rückenmarks, Gehirns und der Hypophyse. Frankf. Z. Path. 46 (1933). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 70 (1934).
Marchand: Neurinome du nerf acoustique, cécité. Ann. méd. psychol. 94 I (1936).
Mazhar, Chukri: Un cas de M. R. généralisée simulant le tableau clinique de la P. G. Festschr. Marinesco 1933. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 69 (1934).
Meiss: Ueber Morbus Recklinghausen. Dtsche. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 131 (1933).
Michaelis: Ueber Wirbelsäuleveränderungen bei Neurofibromatose. Brun's Beitr. 150 (1930).
Miller: Neurofibromatose mit Skelettveränderungen, Kompressionsmyelitis u. maligner Degeneration. Arch. Surg. 32 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 79 (1936).
Moene: Periphere Nervengeschwülste. Med. rev. 53 (1936), norwegisch. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).
Molter: Ueber gleichzeitige cerebrale, medullare und peripherische Neurofibromatosis. Diss. Jena 1920.
Momoli: Caso di Morbo die Recklinghausen con manifestazioni endocraniche e rara localizzazione epibulbare. Atti congr. oftalm. (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 64 (1933).
Mosbacher: Recklinghausensche Krankheit und Tumor cerebri. Psychiatr. Arch. f. Psych. u. Nervenk. Bd. 88 (1929).
Mosbacher: Recklinghausensche Krankheit und Tumor cerebri Psychiatr. neur. Wschr. 1931 II.
Münster: Grosse Hautlappenbildung bei der R. K. Arch. f. Dermat. 165 (1932).
Neumann: Eine seltene Form des Morbus Recklinghausen. Derm. Wschr. 1938.
Nimpier: Naevus multiplex Pringle und Morbus Recklinghausen. Dermatol. Z. 68 (1933).
Ohnisi Yosigaru: Ein Fall von Facialisneurinom mit Facialislähmung. Otologica 10. (1937). Japon. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 86 (1937).
Ormenod: Proc. Soc. Med. 26 (1933). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 69 (1934).
Osterland: Ueber den Zusammenhang zwischen Recklinghausenscher Krankheit und Ovarialfunktion. Diss. Berlin 1934.
Pahron: Dystrophie pigmentaire. Neurofibromatose et épilepsie. Bull. Soc. roum. Neur. 14 (1933).
Papalczy: Ueber ein aus einem hinteren Ciliarnerven entspringendes intraretrobulbäres Neurinom. Graefes Archiv 128 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 65. (1933).
Partenheimer: Ueber die Neurofibromatose mit einem besonderen Fall. Diss. Heidelberg 1935.
Patrikios: Sur un cas de M. R. avec spina bifida occ., tétraplégie et hypertrichose de la nuque. Rev. neurol. 69 (1938).
Pavisi: Ueber einen Fall von Neurofibromatose der Lider. Klin. Mbl. Augenheilkunde 105 (1940).
Perea: Neurofibromatose centrale e meningiomi multipli. Osp. psichiatr. 5 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 86 (1937).
Pero: Morbo di Cushing e morbo di R. Riv. pat. nerv. 47 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 84 (1937).

Pellegrini: Particolari alterazioni ossea in un caso d. N. diffusa. Arch. di Ortop. 49 (1933). Ref. Zbiatt f. Neur. u. Psych. Bd. 72 (1934).
Peters: Beziehungen zwischen Recklinghausenscher Krankheit, Akromegalie und Calciumstoffwechsel an Hand eines Falles. Diss. Breslau 1939.
Peusquens: Ein Fall von Neurofibromatosis universalis unter dem klinischen Bilde einer amytropischen Lateralsklerose. Ztschft. f. Nervenheilkunde (Bd. 40) (1930).
Peyron, Drieux: Sur l'histopathologie de la neurofibromatose. Bull. Ass. franç. Etude canc. 26 (1937).
Peyron, Kobozieff, Zimmer: Sur l'hérédité de la neurofibromatose. Bull. Associat. franç. Etude canc. 26 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 87 (1937).
Pieck: Ein Fall von Neurinoma retinae. Graefes Archiv. 135 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 82 (1936).
Pinetti: Considerazioni su alcuni casi di morbo del R. Boll. Scg. region. Soc. ital. Dermat. 3 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 79 (1936).
Psacheropulo: Un caso di neurinoma centrale. Boll. Soc. piemont. chir. 9 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 92 (1939).
Radovici, Papazian, Florescu: Un cas de neurofibromatose avec altérations squelettiques. Bull. Soc. med. Hôp. Bucarest 21 (1939). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 95 (1939).
Ratsenhofer: Ein Fall generalisierter Neurofibromatose zugleich ein Beitrag zur Kenntnis vom Bauplan und der Entstehungsweise des neurinomatösen Gewebes. Ziegler Beiträge z. Path. Anat. 105 (1941).
Recklinghausen, von: Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin 1892.
Rickmann: Zwei Fälle von Morbus Recklinghausen mit multiplen Meningiomen. Diss. Hamburg 1938.
Riml: Echter partieller Riesenwuchs bei M. R. Z. Klin. Med. 132 (1937). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 86 (1937).
Roger: Ophtalmoplégie droite et paralysie facio-cochléo-vestibulaire gauche par Neurofibromatose centrale et périphérique. Revue d'Otol. 10 (1932).
Roger, Aubaret, Aubert, Poursins: Syndrôme basedowien au cours d'une neurofibromatose avec névrose plexiforme du bras et tumeur présacrée. Rev. d'otol. 10 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 66 (1933).
Roger, Alliez: Les formes centrales de la neurofibromatose de R. Rev. Med. 52 (1935).
Roger, Alliez, Paillas: Neuroectodermome rétinien au cours d'un syndrôme cutané de Recklinghausen. Rev. d'otol. 13 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).
Rosendal: Acta radiol. (Stockholm) 19, 373—390 (1938). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 93 (1939).
Rosenthal, Willis: Ueber die Kombination von Chomaffinen Tumoren und N. J. of. Path. 42 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 83 (1936).
Rusakova: Zur Frage der endrokrinen Anomalie bei der R. K. Russk. Vestn. Dermat. J. (1931). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 61 (1932).
Savatard: Einige ungewöhnliche Fälle von R. K. Brit. J. Dermat. 43 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 62 (1932), 68 (1933).
Savitsch, Ley: Myoclonies palato-pharyngo-laryngées au cours d'un neurinome de la région latéro-bulbaire. Rev. neur. 67 (1937).
Scorff: Fall von R. K. Med. clin. N. Amer. 15 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 65 (1933).
Schaefer: Ueber einen eigenartigen Fall von Recklinghausenscher Krankheit. Diss. Jena 1937.
Schnitzer: Zur Recklinghausenschen Krankheit. Diss. Berlin. 1919.
Schaltenbrand: Ueber zwei Fälle von R. K. Ges. d. Neurol. u. Psychiatr. Gross. Hamburg. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 63 (1933).

Schüller: Ein Fall von R. N. verbunden mit einer lateralen Meningocele der Wirbelsäule. Confinia neur. (1938) Basel. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 92 (1939).
Sharpe, Young: N. Der Einfluss der Schwangerschaft auf Hauterscheinungen. J. Amer. med. Assoc. 105 (1936). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 86 (1937) et 81 (1936).
Siebner: Vagustumor bei Recklinghausenscher Neurofibromatosis. Dtsche Z. Chir. 237 (1932).
Slonimskaja: Die R. K. und ihre Kombination mit anderen Dysgenesien des Nervensystems. Sovet. Psichonevr. 10 (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 77 (1936).
Soerensen: Atypischer Fall von R. K. Acta psychiatr. 7 (1932). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 64 1932).
Soriano: Zwei Fälle von R. K. Arch. oftalm. Buenos-Aires 10 (1935). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 88 (1938).
Ssuteev: Zur Pathogenese des Morbus Recklinghausen. Venerol. 12 (1928). Russe. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 54 (1930).
Stalmann: Nerven-, Haut- und Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose Recklinghausen und ihre entstehungsgeschichtlichen Zusammenhänge. Virchows Archiv, 289. (1933).
Steinsleger, Slulitter: Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose. Semana med. 1934 I (spanisch). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 72 (1934).
Stillschweig: Ueber die Beteiligung der Hypophyse bei der Recklinghausenschen Krankheit. Diss. Berne 1938.
Takaji, Morija: Ueber einen Fall von Neurinom des Sehnervens. Luo-Gauka-Iho 31, H. 3, 33—38 (1939). Japon. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 94 (1939).
Takino: Ueber die R. K., besonders ihre Beziehungen zu den Hautnerven. Arch. scholae med. Kioto 14 (1931). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 62 (1932).
Terre, Soccorso: Contributo clinico e anatomopathologico alla sindrome del R. Fold. med. 16 (1930). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 61 (1932).
Thoma: Recklinghausensche Krankheit mit diffuser Pigmentierung. Med. Klin. 1931 II.
Thiebaut, Chavany: Compression médullaire dorsale chez une femme de 73 ans atteinte de Maladie de Recklinghausen. Revue neurol. 66 (1936).
Thibaut. Fraboulet: Neurofibrome angiom. Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 84 (1937).
Tolosa Colomer: Sur deux cas de neurofibromatose. Rev. neur. 36 I (1929).
Verbrugghen, Adson: Malignes Neurofibrom der Haut. Arch. of Neur. 28 (1932). Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 66 (1933).
Verspohl: Recklinghausensche Krankheit und Rankenneurom unter besonderer Berücksichtigung der Heredität. Diss. Kiel 1936.
Vercelli, Ferrero: Neurinoma a clessidra del rachide e del torace. Boll. Soc. piemont. Chir. 4 (1934). Ref. Zblatt. f. Neur. u. Psych. Bd. 72 (1934).
Vernieuwe, Scherer: Tumeur du bulbe dans la neurofibromatose. Rev. de laryngol. 61 (1940). Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 97 (1940).
Vigano: Alterazioni vertebrali nella neurofibromatosi. Arch. di Ortop. 51 (1935). Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 79 (1936).
Virchow: Cité d'après Korbsch.
Wajs, Winzberg: Ueber sporadische Neurinomen. Warszaw-Czas. lek. 11 (1934). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 73.
Winkelbauer: Die Veränderung am Schädelskelett bei der Neurofibromatose. Dtsche Z. f. Chir. 205 (1927).
Winter: Neurofibromatose kombiniert mit multipler, primärer Blastombildung. Z. Klin. Med. 122 (1932).
Wulfften: N. und Wirbelanomalien. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1931 II (holländisch). Ref. Zblatt f. Neur. u. Psych. Bd. 62 (1932).